

**ÜBER DEN EINFLUSS VON
L-3, 5, 3' - TRIJODTHYRONIN UND L-THYROXIN
AUF DIE AKTIVITÄT DER MONOAMINOXIDASE
IN 7 ORGANEN DER RATTE**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
RUPERT ALTERSBERGER
aus Traunstein

Marburg 1978

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. G.G. Wendt

ÜBER DEN EINFLUSS VON L-3, 5, 3' -TRIJODTHYRONIN UND L-THYROXIN
AUF DIE AKTIVITÄT DER MONOAMINOXIDASE IN 7 ORGANEN DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

RUPERT ALTERSBERGER

aus Traunstein

Marburg 1978

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg

am 14. Juli 1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. H. Oepen

Korreferent: Prof. Dr. med. Solcher



Aufrichtigen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med.
H. Oepen für die Überlassung des Themas, Herrn
Dr. G. Schneider für die anregenden Diskussionen,
Frau Hill und Frau Urlaub.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. E I N L E I T U N G	1
II. M A T E R I A L U N D M E T H O D E	4
A. <u>M a t e r i a l</u>	4
1. Tiermaterial	4
2. Hormonlösungen	5
3. Substanzen für die Enzymbestimmung	6
B. <u>M e t h o d e</u>	6
1. Prinzip der MAO (Monoaminoxidase)-Bestimmung	6
2. Bestimmung der MAO-Aktivität in 7 verschiedenen Rattenorganen	7
3. Bestimmung der MAO-Aktivität in Schweinehirn-homogenat	9
C. <u>D u r c h f ü h r u n g d e r i n - v i v o -</u> <u>V e r s u c h e</u>	10
1. Kontrolltiere und unbehandelte Tiere	10
2. Kurzzeit-Versuche	11
3. Langzeit-Versuche	11
D. <u>Z u s ä t z l i c h e U n t e r s u c h u n g e n</u> <u>b e i K u r z - u n d L a n g z e i t v e r -</u> <u>s u c h e n</u>	13
E. <u>D u r c h f ü h r u n g d e r i n - v i t r o -</u> <u>V e r s u c h e</u>	14

II. E R G E B N I S S E

16

A. MAO - A k t i v i t ä t e n b e i i n -
v i v o - V e r s u c h e n

16

1. Einfluß des Lösungsmittelgemisches auf die
MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen nach ein-
maliger und nach zehnmaliger Injektion 16
2. Einfluß der Schilddrüsenhormone T3 (L-3,5,3'-
Trijodthyronin) und T4 (L-Thyroxin) auf die
MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen nach ein-
maliger und nach zehnmaliger Injektion 20
 - a) Einmalige Injektion von T3 20
 - b) Einmalige Injektion von T4 22
 - c) Zehnmalige Injektion von T3 24
 - d) Zehnmalige Injektion von T4 27
3. Zusammenfassung der MAO-Aktivitätswerte der
in-vivo-Versuche 29
 - a) Übersicht 29
 - b) MAO-Aktivitätswerte der gesamten in-vivo-
Versuche in Gehirn, Herz, Leber und Niere
der Ratten 30

B. B e w e g u n g s v e r h a l t e n , I n s p e k -
t i o n s b e f u n d e u n d G e w i c h t e

38

1. Bewegungsverhalten und Inspektionsbefunde 38
2. Körpergewichte 40

C. M A O - A k t i v i t ä t b e i i n - v i t r o -
V e r s u c h e n

42

1. Einfluß von T3 bzw. T4 auf Schweinehirnhomo-
genat bei einstündiger Vorinkubation unter
der Hormonkonzentration von $3,33 \times 10^{-4}$ Mol/Liter 43
2. Einfluß von T3 bzw. T4 auf Schweinehirnhomo-
genat bei einstündiger Vorinkubation unter der
Hormonkonzentration von 1×10^{-4} Mol/Liter 45

III

Seite

IV. B E S P R E C H U N G	47
A. <u>Z u M a t e r i a l u n d M e t h o d e</u>	47
1. Tiermaterial und Versuchszeit	47
2. Dosierung und Lösung der Hormone und deren biologische Wirkungen nach mehrmaligen Injektionen	49
3. MAO-Bestimmungsmethode	53
B. <u>Z u d e n E r g e b n i s s e n d e r i n - v i t r o - V e r s u c h e</u>	54
C. <u>Z u d e n E r g e b n i s s e n d e r i n - v i v o - V e r s u c h e</u>	55
1. Kurzzeit-Versuche	55
2. Langzeit-Versuche	57
V. Z U S A M M E N F A S S U N G	72
VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	74

I. E I N L E I T U N G

Es ist schon lange bekannt, daß beim Menschen Beziehungen zwischen gestörter Schilddrüsenfunktion und neurologisch-psychiatrischen Symptomen bestehen. Man hat hier Dysfunktionen vor und nach der Reife des betreffenden Individuums zu unterscheiden. Schwere geistige Retardation resultiert zusammen mit Entwicklungsstörungen aus einer Unterfunktion der Schilddrüse im fetalen oder infantilen Leben. Die Funktionsstörungen der Schilddrüse im Erwachsenenalter gehen neben einer Vielzahl von Symptomen mit leichteren neurologischen und psychischen Störungen einher. Allgemeine Verlangsamung, Gedächtnis- und Merkschwäche und depressive Symptome sind meist mit Hypothyreose verbunden, während Gereiztheit, Unruhe und vermehrte neurotische Reaktionsweisen oft bei Patienten mit Hyperthyreose gefunden werden (SCHETTLER 1972). Bei gestörter Schilddrüsentätigkeit findet man auch im EEG Abweichungen vom normalen Ableitungsmuster (FORD 1968). In einigen Fällen wird ferner über das Auftreten von Choreoathetose bei Patienten mit Thyreotoxikose berichtet (FIDLER et al. 1971). KLAWANS et al. (1972) nehmen an, daß der Choreoathetose bei Hyperthyreose bzw. Thyreotoxikose ähnliche Ursachen wie der erblichen Chorea HUNTINGTON zugrunde liegen könnten. Hierbei wird das Eingreifen der Schilddrüsenhormone in die dopaminergen Mechanismen bestimmter Hirnareale in Erwägung gezogen (KLAWANS

et al. 1972; KLAWANS et al. 1973).

Das Enzym Monoaminoxidase (MAO, E. C. 1.4.3.4.) hat, da es biogene Amine inaktiviert, für den Dopaminumsatz des Gehirns einige Bedeutung.

Zum anderen kennt man schon lange das Zusammenwirken von Schilddrüsenhormonen mit Katecholaminen an peripheren Angriffspunkten im Organismus. Glykogenolytische, lipolytische und kardiovaskuläre Effekte von Katecholaminen werden bei Hyperthyreose verstärkt. Unter diesem Aspekt wurde von einigen Autoren die Beeinflussung der MAO-Aktivität durch Schilddrüsenhormone untersucht (ZILE und LARDY 1959; SPINKS und BURN 1952; SPINKS 1952). Erniedrigungen der MAO-Aktivität der Leber wurden nach Verabreichung von Schilddrüsenhormonen an Ratten (ZILE und LARDY 1959) bzw. an Hasen (SPINKS und BURN 1952) gefunden. Über MAO-Aktivitätssenkungen in der Aorta von mit Schilddrüsenpräparat behandelten Hasen berichtet SPINKS (1952). Obwohl ein Einfluß der Schilddrüsenhormone auf die MAO-Aktivität durch diese Untersuchungen nachgewiesen wurde, bestreitet HARRISON (1964) die Bedeutung der genannten MAO-Aktivitätssenkungen auf die Verstärkung der metabolischen und kardiovaskulären Katecholaminwirkungen durch die Hormone der Schilddrüse. Zudem wird über unterschiedliche Effekte chronischer Schilddrüsenhormonzufuhr auf die MAO-Aktivität einzelner Organe berichtet. So fanden z. B. im Gegensatz zu den genannten Untersuchern HOLTZ et al. (1956) erhöhte MAO-Aktivitäten in der Leber von mit Schilddrüsen-

hormon behandelten Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen. Während NOVIK (1961) in Rattenherzen eine Erhöhung der MAO-Aktivität nach Fütterung der Tiere mit Schilddrüsenextrakt fand, führte ähnliche Behandlung von Ratten in den Versuchen von ZILE und LARDY (1959) zu keiner MAO-Aktivitätsänderung. Aufgrund unterschiedlicher Versuchsbedingungen ist jedoch die Vergleichbarkeit der von verschiedenen Autoren gefundenen Ergebnisse erschwert.

Somit erschien es sinnvoll, den Einfluß exogener Schilddrüsenhormongaben auf die MAO-Aktivität mit einer empfindlichen Methode zugleich in verschiedenen Organen zu bestimmen. Dazu wurden aufgrund der anfangs genannten Zusammenhänge zwischen Thyreotoxikose und Chorea geschlechtsreifen Tieren extrem hohe Dosen von Schilddrüsenhormonen verabreicht.

II. MATERIAL UND METHODE

A. Material

1. Tiermaterial

Für die in-vivo-Versuche wurden männliche Ratten des Stammes Wistar AF/Han verwendet. Sie wurden vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Hannover geliefert und hatten bei der Ankunft ein Durchschnittsgewicht von 280 Gramm $\pm$ 20 Gramm. Maximal 5 Tiere befanden sich zusammen in einem Makrolonkäfig im Rattenstall (normales Tageslicht, Temperatur ca. 20° C, wechselnde Luftfeuchtigkeit). Kurz vor dem Tod kamen die Versuchstiere ins Labor (Neonlicht, Temperatur ca. 20° C, wechselnde Luftfeuchtigkeit). Die Ratten erhielten die Standarddiät Altromin (Firma Altromin GmbH, Lage/Lippe) und Leitungswasser ad libitum. Von der ersten Injektion an wurden die Tiere einzeln in Makrolonkäfigen untergebracht.

Für die in-vitro-Versuche kamen Schweinehirnhemisphären zur Verwendung, die jeweils vor Versuchsbeginn aus dem hiesigen Schlachthof geholt wurden. Sie stammten von frisch geschlachteten Schweinen.

2. Hormonlösungen

Die für die Hormonbelastung verwendeten Substanzen waren Natriumsalz von L-Thyroxin (Abkürzung: T4) und Natriumsalz von L-3,5,3'-Trijodthyronin (Abkürzung: T3). Die von der Firma Merck/Darmstadt zur Verfügung gestellten Stoffe wurden im Kühlschrank bei + 4° C lichtgeschützt und trocken gelagert. Ihre Lösung erfolgte - etwas abgewandelt - nach der von ZILE (1960) beschriebenen Weise: Es wurden 20 ml Aqua dest. und 20 ml 1,-2-Propylenglykol (Firma Merck) gemischt und durch Zugabe von 1-3 Tropfen 5%iger Natronlauge und nötigenfalls Rücktitrieren mit 0,1 n Salzsäure auf pH 7,5-7,8 eingestellt. Von diesem Gemisch kamen jeweils 10 ml in Bechergläser, welche die abgewogenen Hormonmengen enthielten. Das anschließende Durchmischen mit dem Magnetrührer erfolgte etwa 5 Minuten lang.

Für die in-vitro-Versuche wurden so 10^{-3} molare Lösungen von T3 bzw. T4 hergestellt.

Für die in-vivo-Versuche wurden in die Bechergläser 6 mg T3 (entspricht 0,6 mg T3 in 1 ml Lösung) bzw. 30 mg T4 (entspricht 3 mg T4 in 1 ml Lösung) eingewogen. Die so hergestellten Hormonlösungen und 10 ml des Lösungsmittelgemisches wurden in verschließbare Plastikröhrchen gefüllt und bis zum Gebrauch im Kühlschrank bei + 4° C aufbewahrt. Bläschen, die beim Rühren entstanden, verschwanden bald, und die Lösungen waren dann völlig klar.

Im Abstand von 2-3 Tagen erfolgte die Neuzubereitung der Lösungen in der genannten Weise.

3. Substanzen für die Enzymbestimmungen

Die Inkubationslösung für die MAO-Aktivitätsmessung setzte sich wie folgt zusammen:

- Na-Phosphatpuffer nach Sörensen (pH 7,8)
(Feinchemikalien von Firma Merck),
- Semicarbazidhydrochlorid (Firma Merck)
(0,05 Mol/Liter) eingestellt mit 10 %iger NaOH auf pH 7,8,
- Tyramin (Firma Fluka) (0,006 Mol/Liter) gelöst in Aqua dest.

Die Lösungen wurden im Kühlschrank bei + 4° C aufbewahrt und nach längstens einer Woche neu angesetzt.

Außerdem wurden für die Herstellung des Organhomogenates 0,25 M Sucroslösung und für die Eiweißfällung 0,6 n Perchlorsäure (Firma Merck) benötigt.

B. M e t h o d e

1. Prinzip der MAO-Bestimmung

Eine empfindliche Methode zur Bestimmung der Aktivität der MAO (Monoaminoxidase) im Gewebe wurde von POPOV et al. entwickelt und für hiesige Laborverhältnisse

überprüft (SCHRÖDER 1973, SCHNEIDER 1975).

Das Prinzip dieses Verfahrens ist folgendes: Durch Katalyse der MAO entsteht bei der oxidativen Desaminierung der Monoamine ein instabiler Aldehyd, welcher mit zugegebenem Semicarbazid ein Aldehydsemicarbazon bildet. Dieser Aldehydsemicarbazonkomplex ist stabil und hat, wenn Tyramin als Substrat verwendet wird, ein Absorptionsmaximum im UV-Bereich bei 235 nm. Der Extinktionswert der photometrischen Messung ist der Konzentration des Aldehydsemicarbazonkomplexes proportional und stellt somit das Maß für die MAO-Aktivität dar.

2. Bestimmung der MAO-Aktivität in 7 verschiedenen Rattenorganen

Die Tiere wurden im Labor mit Äther betäubt, anschließend gewogen und dann durch Halswirbelschnitt getötet. Nach SCHNEIDER (1975) hat die Narkose keinen Einfluß auf die Aktivität der MAO. Die Dekapitation erfolgte stets um 15 Uhr. Nach dem Entbluten der Tiere wurden folgende Organe entnommen und von Fettgewebe, serösen Häuten und anhaftendem Blut (durch Abtupfen mit Fließpapier) befreit:

1. Gehirn
2. Lunge
3. Herz
4. Leber

5. Niere

6. Milz

7. Hoden

Die Organe wurden gewogen, grob zerkleinert und mit 3 Teilen Sucroslösung versetzt. Anschließend erfolgte etwa 5 Minuten lang das Homogenisieren der Gewebe im Glashomogenisator (Gehirn, Leber, Niere, Hoden mit Teflon-Stempeln nach POTTER-ELVEHJEM; Lunge, Herz, Milz mit Glas-Stempeln). Die Bestimmung der MAO-Aktivität in den Homogenaten geschah nach deren Durchschütten durch Porzellansiebe.

Für den Ansatz standen mit 2,8 ml Substratgemisch gefüllte Zentrifugenbecher aus Polypropylen bereit, deren Füllung längstens 2 Stunden zuvor mit der automatischen Pipette erfolgt war.

Das Substratgemisch bestand aus:

1,5 ml Na-Phosphatpuffer

0,5 ml Tyramin-Lösung

0,5 ml Semicarbazidhydrochlorid

0,3 ml Aqua dest.

Je 0,2 ml Homogenat wurden 2,8 ml Substratlösung zugesetzt, die Referenzwerte durch Zugabe von 1 ml Perchlorsäure sofort enteiweißt. Nach kurzem Schütteln kamen die Proben 20 Minuten lang bei 37⁰ C im Wasserbad zur Inkubation. Im Anschluß daran erfolgte die Hemmung der Reaktion der Enzymproben durch Zusatz von je 1 ml

Perchlorsäure. Nach dem Verschuß aller Zentrifugenbecher wurden die Proben der Rattenorgane bei $+ 4^{\circ} \text{C}$ 15 Minuten lang mit einer Sedimentationsbeschleunigung von $100\,000 \times g$ zentrifugiert (Kühlzentrifuge OMIKRON der Firma Christ). Die Extinktionen der klaren Überstände wurden in einem Spektralphotometer gegen die dazugehörigen Leerwerte in Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke bei 235 nm gemessen (Photometer PMQ II, Firma C. Zeiss, Oberkochen). Die gefundenen Werte für die Enzymkatalyse wurden als Extinktionswerte angegeben.

Nach 10 Minuten erfolgte die Wiederholung des Enzymsatzes. Dadurch erhielt man pro Organ einer Ratte insgesamt 10 Meßwerte.

3. Bestimmung der MAO-Aktivität in Schweinehirnhomogenat

Den Schweinehirnhemisphären wurden im Labor die Hirnhäute abpräpariert und Blutgerinnsel mit Fließpapier abgetupft. Mit der Schere erfolgte die Zerkleinerung einer Hemisphäre einschließlich eines Teiles der Medulla oblongata. Nach dem Durchmischen wurde ein Anteil davon entnommen, mit 3 Teilen Sucroslösung versetzt und im Glashomogenisator homogenisiert.

Darauf folgte die einstündige Vorinkubation des mit verschiedenen Lösungen versetzten Homogenates bei 37°C .

Im Anschluß daran wurde der Enzymsatz in gleicher

Weise wie bei den in-vivo-Versuchen beschickt. Inkubation (20 Minuten), Stoppen der Enzymkatalyse mit Perchlorsäure, 20 Minuten langes Zentrifugieren der Proben bei 2000 x g folgten. Nach SCHNEIDER (1975) tritt bei Gehirnproben schon bei dieser Beschleunigung eine vollständige Klärung des Überstandes ein. Die anschließende Bestimmung der Extinktionen der Überstände geschah wie bei den in-vivo-Versuchen mit dem Spektralphotometer.

C. Durchführung der in-vivo- Versuche

1. Kontrolltiere und unbehandelte Tiere

Da die Hormone nicht in Aqua dest. gelöst wurden, war ein Einfluß des verwendeten Lösungsmittelgemisches auf die MAO-Aktivität in den untersuchten Organen nicht auszuschließen. Deshalb erfolgten auch MAO-Aktivitätsbestimmungen in 7 Organen von Ratten, die mit diesem Lösungsmittelgemisch behandelt wurden (= Kontrolltiere). Dazu wurden 4 Tiere 1 Stunde nach einmaliger Injektion des Lösungsmittelgemisches, 6 Tiere nach 10tägiger Behandlung mit täglich einer Injektion untersucht. Außerdem erfolgten MAO-Aktivitätsbestimmungen in 7 Organen von 4 unbehandelten Ratten.

2. Kurzzeit-Versuche

Die Tiere bekamen eine Stunde vor dem Tod Lösung von T3 bzw. T4 intraperitoneal injiziert. Die Injektionsmenge betrug 0,6 mg T3 in 1 ml Lösungsmittelgemisch (entsprechend einer Dosis von etwa 2 mg T3 pro kg Körpergewicht) bzw. 3 mg T4 in 1 ml Lösungsmittelgemisch (entsprechend etwa 10 mg T4 pro kg Körpergewicht). Die Injektionen wurden bei Versuchstieren annähernd gleichen Gewichtes jeweils um 14 Uhr ausgeführt.

Tabelle A: Versuchsgruppen bei den Kurzzeit-in-vivo-Versuchen

Gruppe	Injektion	n	Körpergewicht in g
Kontrollt.	Lösungsmittelgem.	6	301 $\pm$ 23
T3-Tiere	0,6 mg T3 in Lösg.	4	307 $\pm$ 27
T4-Tiere	3,0 mg T4 in Lösg.	4	280 $\pm$ 10

3. Langzeit-Versuche

An 10 aufeinanderfolgenden Tagen erhielten die Versuchstiere jeweils um 14 Uhr eine intraperitoneale Injektion. 25 Stunden nach der letzten Injektion wurden die Ratten getötet. Die einzelnen Injektionen hatten die gleichen Zusammensetzungen wie die der Kurzzeit-Versuche. Somit bekamen die T3-Tiere 10 Injektionen von je 0,6 mg des

Hormons in 1 ml Lösungsmittelgemisch (entsprechend 2 mg T3 pro kg Körpergewicht); insgesamt also 6 mg T3.

Die T4-Tiere erhielten insgesamt 30 mg von T4 (Einzeldosis: 3,0 mg T4 in 1 ml Lösungsmittelgemisch, entsprechend 10 mg T4 pro kg Körpergewicht). Bei der Dosierung wurden Gewichtsänderungen im Verlauf des Versuches nicht berücksichtigt. Für die Tiere der Langzeit-Versuche betrug die Gesamtdosis an T3 bzw. T4 etwa das Vierfache der von ZILE (1960) verwendeten Gesamtdosen an T3 bzw. T4.

Tabelle B: Versuchsgruppen bei den Langzeit-in-vivo-Versuchen

Gruppe	Injektion	n	Körpergewicht in g
Kontrollt.	10 x 1 ml Lösungsm.	4	330 $\pm$ 14
T3-Tiere	10 x 0,6 mg T3 in Lös.	3	280 $\pm$ 10
T4-Tiere	10 x 3,0 mg T4 in Lös.	4	299 $\pm$ 16

Die angegebenen Gewichte sind vor der Dekapitation bestimmt worden.

D. Zusätzliche Untersuchungen bei
Kurz- und Langzeit-Versuchen

Alle Versuchstiere wurden vor der Dekapitation in Äthernarkose gewogen. Die Gewichtsentwicklung der Tiere während der Langzeit-Behandlung war für die verschiedenen Gruppen aus dem Vergleich der Durchschnittsgewichte bei Ankunft im Rattenstall (280 Gramm $\pm$ 20 Gramm) und der vor dem Tod bestimmten möglich. Von der Ankunft im Rattenstall vergingen bis zum Abschluß der Langzeit-Versuche etwa 30 Tage. An einem Tag konnte jeweils nur ein Tier getötet werden. Damit aufgrund des physiologischen Gewichtszuwachses der Ratten im Verlauf dieser Zeit nicht starke Differenzen des vor der Dekapitation bestimmten Körpergewichtes zwischen den drei Versuchsgruppen entstehen konnten, wurden die Versuche folgendermaßen angelegt: Am ersten Versuchstag bekam Tier A die Injektion des Lösungsmittelgemisches, am zweiten Tag Tier B die Injektion von T3, am dritten Tier C die T4-Injektion. Am vierten Tag bekam Tier D die Lösungsmittelgemisch-Injektion, am folgenden Tag Tier E T3 usw. Jedes in den Versuch in dieser Reihenfolge aufgenommene Tier erhielt nach diesem Versuchsplan die Injektionen der für sie bestimmten Substanz an den folgenden 9 Tagen weiter. Abweichungen hiervon kamen nur zustande durch den Tod des vierten Tieres der T3-Gruppe (nach 6 Injektionen)

und durch gelegentliche ein- bis zweitägige Pausen vor dem Aufnehmen eines neuen Versuchstieres in das genannte Injektionsschema. Diese Versuchsanordnung läßt aus dem durchschnittlichen Körpergewicht der Tiergruppen zum Zeitpunkt der Dekapitation Schlußfolgerungen über das Wachstum der T3- bzw. T4-Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren (Lösungsmittelgemisch) zu.

Im Rattenstall - vor allem in Zusammenhang mit den Injektionen - und eine Stunde vor dem Tod im Labor wurden die Versuchstiere beobachtet.

E. Durchführung der in-vitro- Versuche

Frisch zubereitetes Schweinehirnhomogenat und 10^{-3} molare Lösungen von T3 bzw. T4 wurden bei einer ersten Versuchsserie im Verhältnis 2:1, bei einer zweiten im Verhältnis 9:1 gemischt. Als Kontrollwerte dienten Mischungen aus Homogenat und Lösungsmittelgemisch in den genannten Verhältnissen. Außerdem wurden Homogenat und Aqua dest. in den Verhältnissen 2:1 und 9:1 zusammengegeben. Die einstündige Vorinkubation genannter Versuchsproben erfolgte im Wasserbad bei 37° C unter gelegentlichem Schütteln; die Enzymbestimmung geschah im

Anschluß daran. Diese Versuche wurden noch dreimal mit jeweils frischen Schweinehirnhemisphären wiederholt. Auf diese Weise erhielt man pro Versuchstyp 20 Einzelwerte aus der photometrischen Enzymmessung, aus denen die Errechnung des arithmetischen Mittels und der Standardabweichung erfolgte.

Tabelle C: Proben bei Hormonkonzentration von $3,33 \times 10^{-4}$ Mol/Liter. Einstündige Vorinkubation bei 37° C.

Probe	Zusammensetzung	Mischungsverhältnis
1	Homogenat + Aqua dest.	2:1
2	Homogenat + Lösungsmittelg.	2:1
3	Homogenat + T3-Lsg. (1×10^{-3} molar)	2:1
4	Homogenat + T4-Lsg. (1×10^{-3} molar)	2:1

Tabelle D: Proben bei Hormonkonzentration von 1×10^{-4} Mol/Liter. Einstündige Vorinkubation bei 37° C.

Probe	Zusammensetzung	Mischungsverhältnis
1	Homogenat + Aqua dest.	9:1
2	Homogenat + Lösungsmittelg.	9:1
3	Homogenat + T3-Lsg. (1×10^{-3} molar)	9:1
4	Homogenat + T4-Lsg. (1×10^{-3} molar)	9:1

III. E R G E B N I S S E

A. M a o - A k t i v i t ä t e n b e i i n - v i v o - V e r s u c h e n

Alle folgenden Meßergebnisse sind Extinktionswerte, gemessen bei 235 nm. Aus den Einzelwerten jedes untersuchten Organs (nach Größe der Versuchsgruppen zwischen 30 und 60 Einzelwerte) wurden für die verschiedenen Versuchsgruppen arithmetisches Mittel und Standardabweichung errechnet, die in nachfolgenden Tabellen und Abbildungen aufgeführt sind.

1. Einfluß des Lösungsmittelgemisches auf die MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen nach einmaliger und nach zehnmaliger Injektion

Nach SCHNEIDER (1975) beeinflusst das Injektionstrauma die MAO-Aktivität in den untersuchten Organen nicht. Somit zeigt sich der Einfluß des Lösungsmittelgemisches auf die MAO-Aktivität eines Organes aus dem Vergleich der Werte einmal bzw. zehn Tage lang mit Lösungsmittelgemisch behandelten Ratten (Kontrolltiere) mit den Werten der unbehandelten.

In Tabelle 1 und in Abbildung 1 sind die ermittelten MAO-Aktivitätswerte der 7 untersuchten Organe von unbehandelten Tieren, einmal (1 h) und zehnmal (10 d) mit Lösungsmittelgemisch behandelten Ratten aufgeführt. Da,

aus Tabelle 1 ebenfalls ersichtlich, das durchschnittliche Körpergewicht (vor der Dekapitation) zwischen den einzelnen Versuchsgruppen nicht stark variiert, sind gewichts- bzw. altersbedingte Schwankungen der MAO-Aktivität (SCHABER 1974) weitgehend ausgeschlossen.

Tabelle 1: MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen nach einmaliger und nach zehnmaliger Injektion von Lösungsmittelgemisch

	Unbehandelte Tiere	Lösungsmittelgemisch-Tiere	
		1 h	10 d
Körpergew. in Gramm	299 $\pm$ 16	301 $\pm$ 23	330 $\pm$ 14
<u>Organ:</u>			
Gehirn	0,36 $\pm$ 0,05	0,27 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,07
Lunge	0,22 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,06	0,22 $\pm$ 0,04
Herz	0,69 $\pm$ 0,08	0,53 $\pm$ 0,30	0,36 $\pm$ 0,11
Leber	1,01 $\pm$ 0,11	0,73 $\pm$ 0,11	1,06 $\pm$ 0,14
Niere	0,53 $\pm$ 0,06	0,42 $\pm$ 0,05	0,36 $\pm$ 0,05
Milz	0,08 $\pm$ 0,04	0,10 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,03
Hoden	0,12 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,02

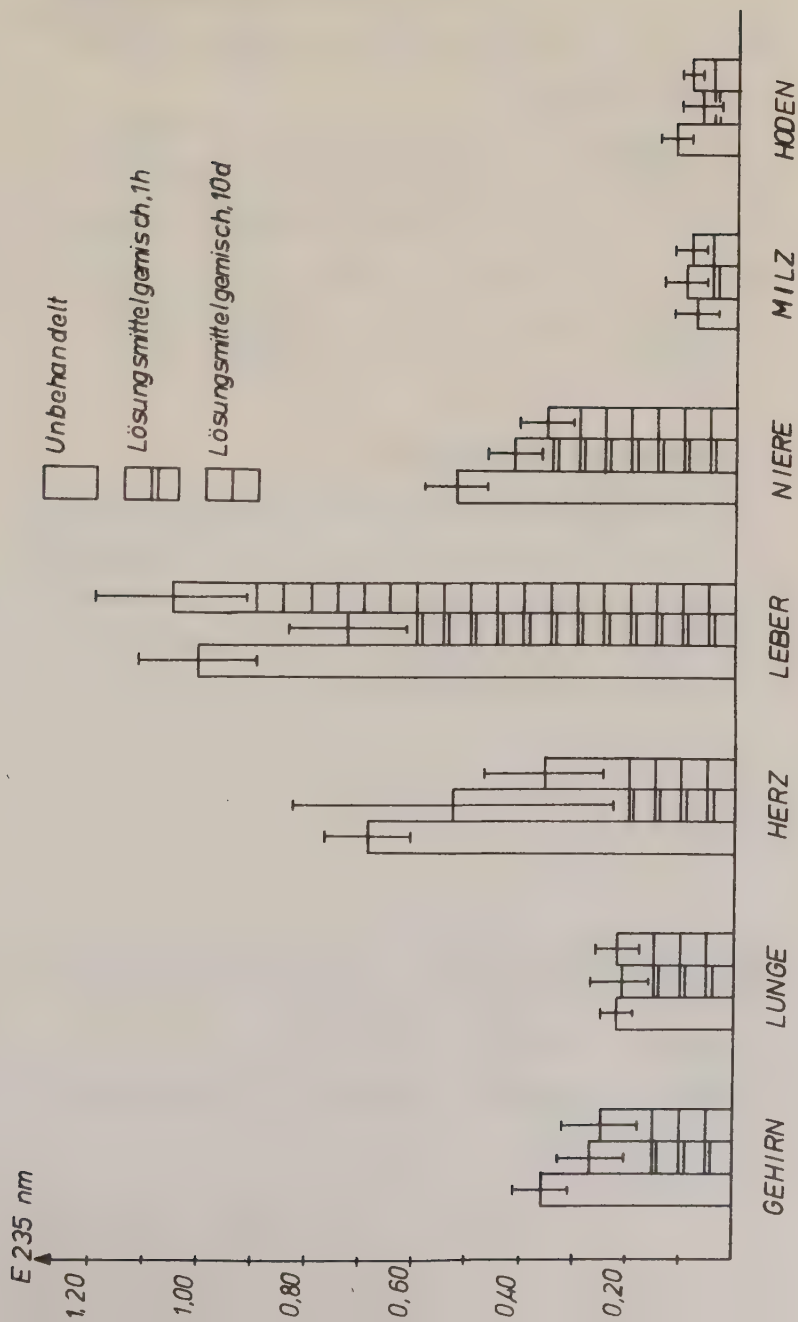
Im Vergleich zu den unbehandelten Tieren ist die MAO-Aktivität in Hirn, Herz und Niere der mit Lösungsmittelgemisch behandelten Kontrolltiere erniedrigt, im Langzeitversuch stärker als nach einmaliger Applikation. Aufgrund der Überschneidungen der Standardabweichungen von unbehandelten Tieren und Kontrolltieren in Gehirn und Herz läßt sich eine Erniedrigung der MAO-Aktivität jedoch mit Sicherheit nur in Niere und Herz der zehnmal und in Niere und Leber der einmal mit Lösungsmittelgemisch behandelten Ratten feststellen. In der Leber der zehnmal injizierten Kontrolltiere kehrt die Enzymaktivität der MAO wieder zu den Werten der unbehandelten Tiere zurück. In Lunge, Milz und Hoden beeinflusste das Lösungsmittel weder im Kurzzeit- noch im Langzeit-Versuch die MAO-Aktivität.

Abbildung 1: MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen nach einmaliger und nach zehnmaliger Injektion von Lösungsmittelgemisch

Ordinate : Extinktion bei 235 nm

Abszisse : Untersuchte Organe und Versuchsgruppen

Abbildung 1:



2. Einfluß der Schilddrüsenhormone T3 und T4 auf die MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen nach einmaliger und nach zehnmaliger Injektion

Wenn im folgenden von Erhöhung oder Erniedrigung der MAO-Aktivität in den jeweiligen Organen der einmal (1 h) bzw. zehnmal (10 d) mit T3 oder T4 behandelten Ratten gesprochen wird, bezieht sich diese Feststellung immer auf die Werte der entsprechenden Kontrolltiere, die Lösungsmittelgemisch alleine erhielten.

a) Einmalige Injektion von T3

In allen Organen ist die MAO-Aktivität gegenüber den Kontrollwerten unverändert geblieben. Die Aktivität des Enzyms wurde also durch die einmalige Injektion des Hormons T3 in keinem der untersuchten Organe nachweisbar beeinflusst (s. Tab. 2 und Abb. 2).

Abbildung 2: MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen 1 Stunde nach einmaliger Injektion von 0,6 mg T3

Ordinate : Extinktion bei 235 nm

Abszisse : Untersuchte Organe und Versuchsbedingungen

Abbildung 2:

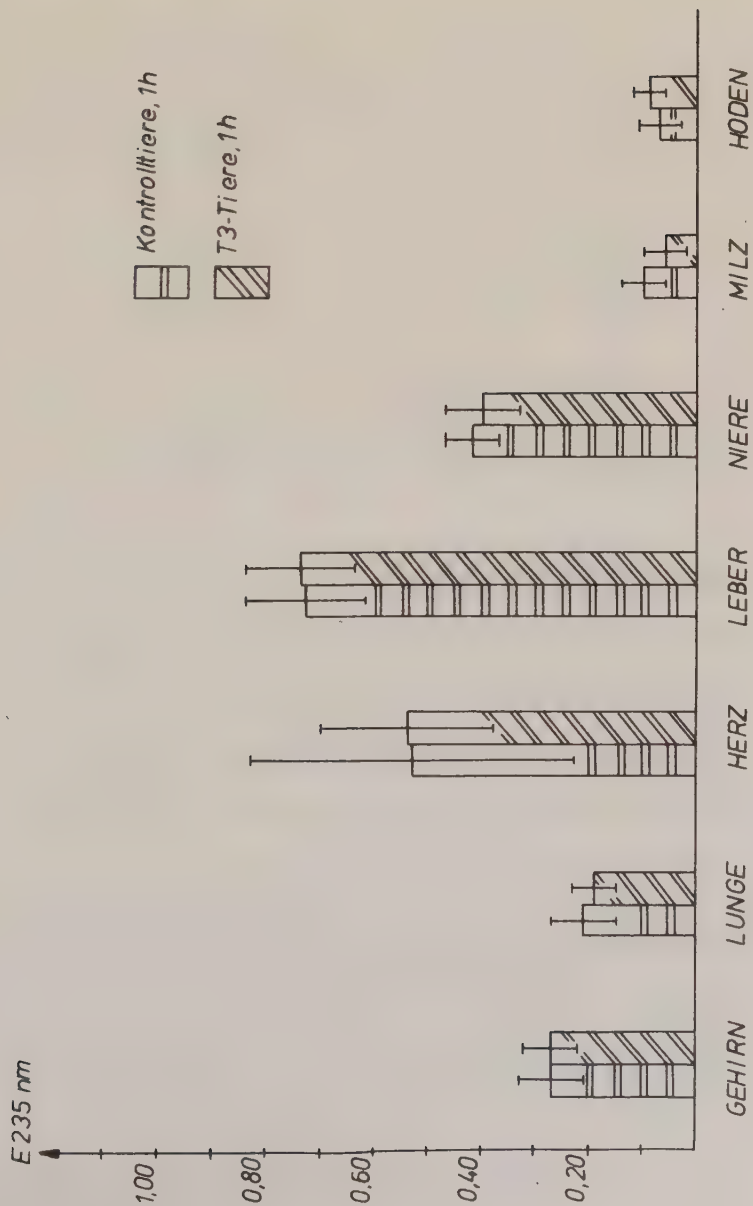


Tabelle 2: MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen 1 Stunde nach einmaliger Injektion von 0,6 mg T3

Organ	Kontrolltiere n = 6	T3-Tiere, 1 h n = 4
Gehirn	0,27 $\pm$ 0,06	0,27 $\pm$ 0,05
Lunge	0,21 $\pm$ 0,06	0,19 $\pm$ 0,04
Herz	0,53 $\pm$ 0,30	0,54 $\pm$ 0,16
Leber	0,73 $\pm$ 0,11	0,74 $\pm$ 0,10
Niere	0,42 $\pm$ 0,05	0,40 $\pm$ 0,07
Milz	0,10 $\pm$ 0,04	0,06 $\pm$ 0,04
Hoden	0,07 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,03

b) Einmalige Injektion von T4

Auch einmalige Gabe von T4 führte in keinem der 7 Organe zu einer nachweisbaren Beeinflussung der MAO-Aktivität. Kleine Differenzen zwischen Versuchstieren (T3-und T4-und Kontrolltieren) sind nicht auszuwerten, da sie im Bereich der Standardabweichungen liegen (s. Tab. 3 und Abb. 3).

Abbildung 3: MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen 1 Stunde nach einmaliger Injektion von 3,0 mg T4

Ordinate : Extinktion bei 235 nm

Abzisse : Untersuchte Organe und Versuchsgruppen

Abbildung 3:

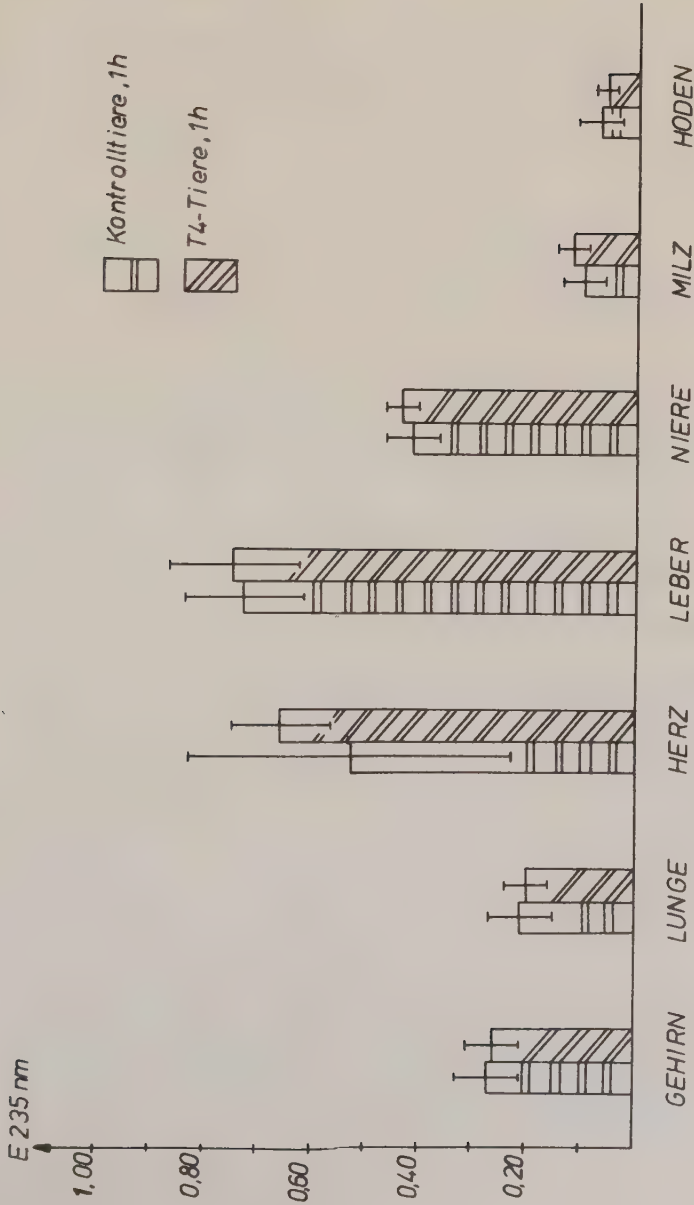


Tabelle 3: MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen 1 Stunde nach einmaliger Injektion von 3 mg T4

Organ	Kontrolltiere ⁺ n = 6	T3-Tiere, 1 h n = 4
Gehirn	0,27 $\pm$ 0,06	0,26 $\pm$ 0,05
Lunge	0,21 $\pm$ 0,06	0,20 $\pm$ 0,04
Herz	0,53 $\pm$ 0,30	0,66 $\pm$ 0,09
Leber	0,73 $\pm$ 0,11	0,75 $\pm$ 0,12
Niere	0,42 $\pm$ 0,05	0,44 $\pm$ 0,03
Milz	0,10 $\pm$ 0,04	0,12 $\pm$ 0,03
Hoden	0,07 $\pm$ 0,04	0,06 $\pm$ 0,02

+) Tiere wie in Tabelle 2

c) Zehnmahlige Injektion von T3

Auffallend ist die Erhöhung der MAO-Aktivität im Herzen der T3-Tiere um 192 %. Trotz der großen Standardabweichung der MAO-Aktivität im Herzen dieser Tiere ist ein deutlicher Abstand zwischen ihren Standardabweichungen und denen der Kontrolltiere zu erkennen. Die Erhöhung in der Niere um 33 % ist ebenfalls deutlich. Auch im Gehirn der mit T3 behandelten Tiere fand sich eine Erhöhung. Allerdings besteht hier eine geringe Überschneidung der Standardabweichungen zwischen T3-Tieren und Kontrolltieren. Das Absinken der

MAO-Aktivität in der Leber und ihr Anstieg in der Milz nach T3-Gabe sind ebenfalls nicht als sicher zu betrachten. Lunge und Hoden zeigen keine Veränderung ihrer ursprünglichen Enzymaktivität (s. Tab. und Abb. 4).

Tabelle 4: MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen 25 Stunden nach 10 täglichen Injektionen von je 0,6 mg T3

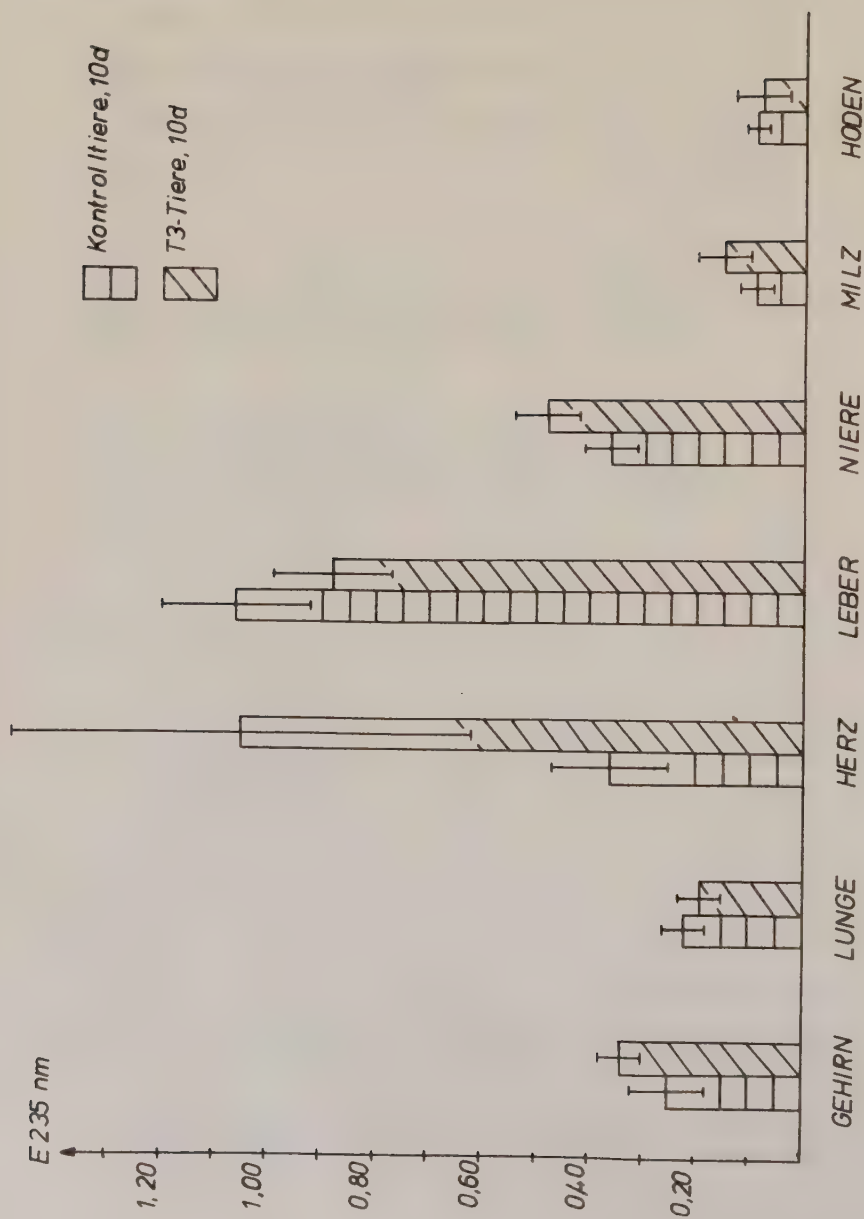
Organ	Kontrolltiere n = 4	T3-Tiere, 10 d n = 3
Gehirn	0,25 $\pm$ 0,07	0,34 $\pm$ 0,04
Lunge	0,22 $\pm$ 0,04	0,19 $\pm$ 0,04
Herz	0,36 $\pm$ 0,11	1,05 $\pm$ 0,43
Leber	1,06 $\pm$ 0,14	0,88 $\pm$ 0,11
Niere	0,36 $\pm$ 0,05	0,48 $\pm$ 0,06
Milz	0,09 $\pm$ 0,03	0,15 $\pm$ 0,05
Hoden	0,09 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,05

Abbildung 4: MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen 25 Stunden nach 10 täglichen Injektionen von je 0,6 mg T3

Ordinate : Extinktion bei 235 nm

Abszisse : Untersuchte Organe und Versuchsgruppen

Abbildung 4:



d) Zehnmalige Injektion von T4

Der MAO-Aktivitätsabfall um 27 % in der Leber der Tiere, die T4 bekamen ist eindeutig. Die Erhöhung im Herzen um 55 % steht ebenfalls fest. Dagegen ist eine Erhöhung im Gehirn aufgrund der Überschneidung der Standardabweichungen nicht bewiesen. In Lunge, Milz und Hoden blieb ebenfalls die Enzymaktivität der zehn Tage lang mit T4 behandelten Tiere praktisch unbeeinflusst (s. Tab. und Abb. 5).

Tabelle 5: MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen 25 Stunden nach 10 täglichen Injektionen von je 3 mg T4

Organ	Kontrolltiere ⁺ n = 4	T4-Tiere, 10 d n = 4
Gehirn	0,25 ± 0,07	0,29 ± 0,05
Lunge	0,22 ± 0,04	0,23 ± 0,04
Herz	0,36 ± 0,11	0,56 ± 0,08
Leber	1,06 ± 0,14	0,77 ± 0,06
Niere	0,36 ± 0,05	0,36 ± 0,07
Milz	0,09 ± 0,03	0,13 ± 0,07
Hoden	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,03

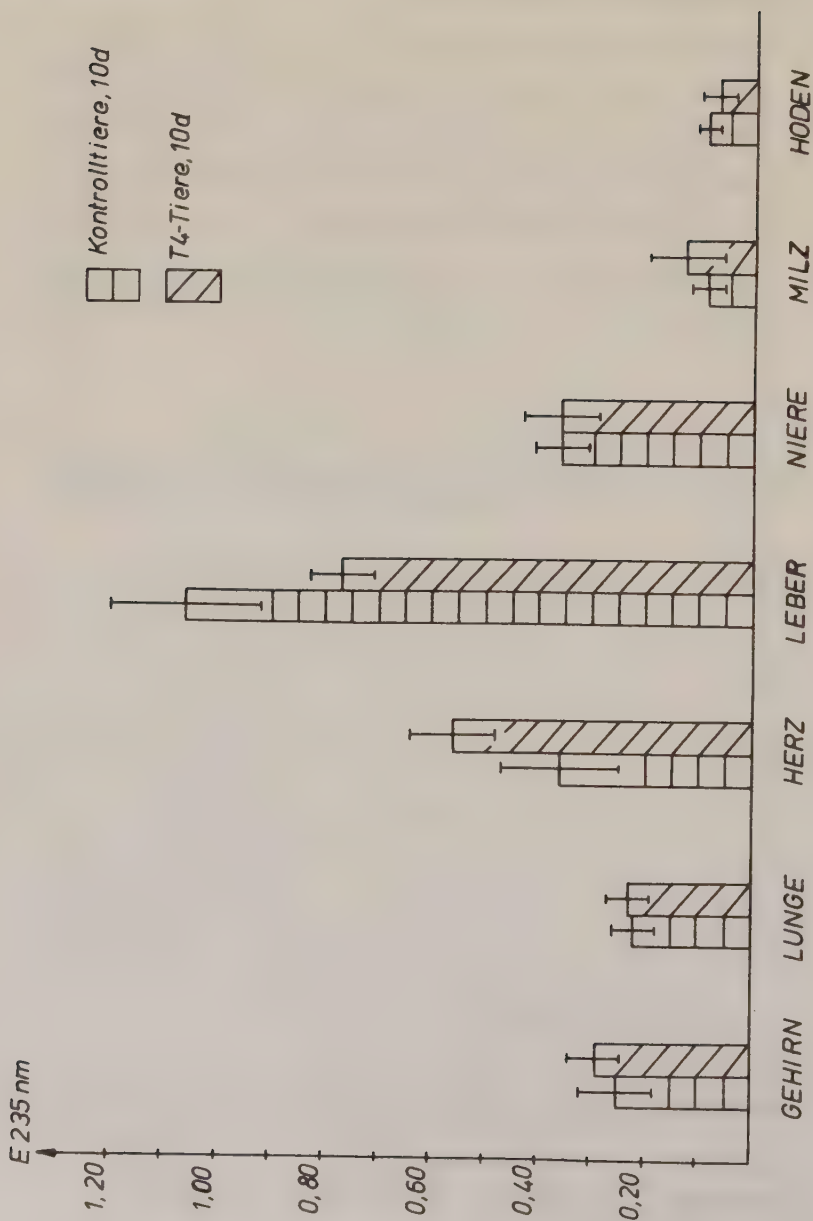
+) Tiere wie in Tabelle 4

Abbildung 5: MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen 25 Stunden nach 10 täglichen Injektionen von je 3 mg T4

Ordinate : Extinktion bei 235 nm

Abszisse : Untersuchte Organe und Versuchsgruppen

Abbildung 5:



3. Zusammenfassung der MAO-Aktivitätswerte der in-vivo-Versuche

a) Übersicht

In Tabelle 6 werden nochmals die verschiedenen Versuchsgruppen der in-vivo-Versuche und die Anzahl der Ratten in der jeweiligen Gruppe genannt. Die Ziffern, die den aufgeführten Versuchsgruppen vorangestellt sind, werden auch in den folgenden Abbildungen zur Kennzeichnung der jeweiligen Gruppe verwendet.

Tabelle 6: Versuchsgruppen bei Kurzzeit (1 h)- und Langzeit (10 d)-in-vivo-Versuchen

Gruppe	n	Behandlung der Tiere
1 = Normaltiere	4	unbehandelt
2 = Lösungsmittelg.-T. 1 h	6	1 x 1 ml Lösungsmittelg.
3 = T3-Tiere 1 h	4	1 x 0,6 mg T3 in 1 ml Lsgm.
4 = T4-Tiere 1 h	4	1 x 3,0 mg T4 in 1 ml Lsgm.
5 = Lösungsmittelg.-T. 10 d	4	10 x 1 ml Lösungsmittelg.
6 = T3-Tiere 10 d	3	10 x 0,6 mg T3 in je 1 ml Lsgm.
7 = T4-Tiere 10 d	4	10 x 3,0 mg T4 in je 1 ml Lsgm.

Abbildung 6: MAO-Aktivitätswerte aller in-vivo-Versuche in 7 Rattenorganen

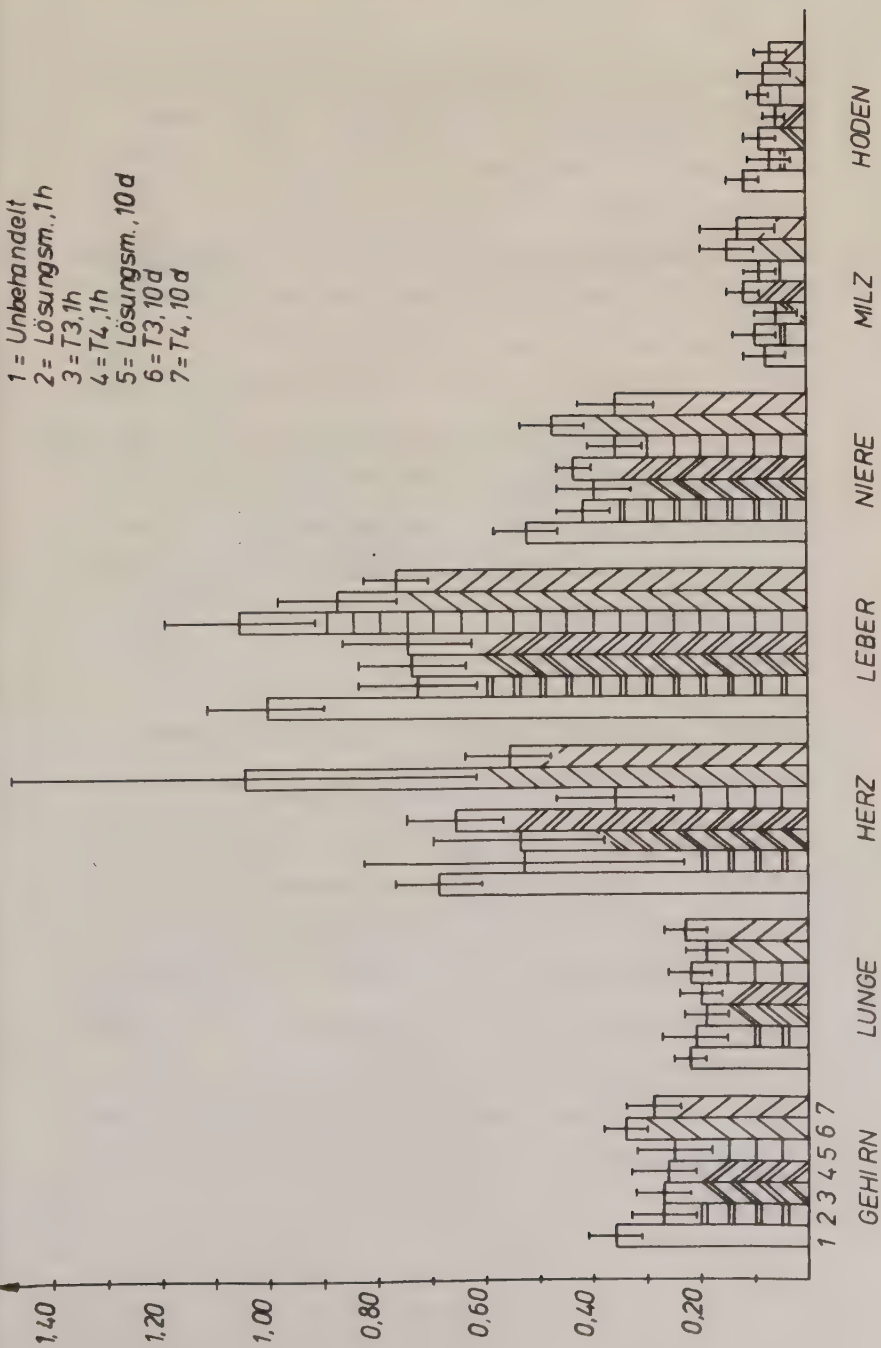
Ordinate : Extinktion bei 235 nm

Abszisse : Untersuchte Organe und Versuchsbedingungen (vergl. Tab. 6)

Abbildung 6:

E 235 nm

- 1 = Unbehandelt
- 2 = Lösungsm., 1h
- 3 = T3, 1h
- 4 = T4, 1h
- 5 = Lösungsm., 10d
- 6 = T3, 10d
- 7 = T4, 10d



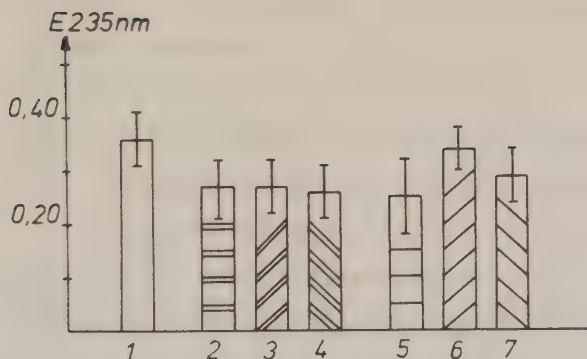
Aus Abbildung 6 wird ersichtlich, daß die Enzymaktivitäten von Lunge, Milz und Hoden unter keiner der genannten Versuchsbedingungen einem nachweisbaren Einfluß unterlagen.

Das Lösungsmittelgemisch führte schon nach einstündiger Gabe zu Aktivitätserniedrigungen der MAO in Leber und Niere (und Gehirn ?) der untersuchten Ratten. Dagegen wurde in keinem der 7 Organe der einstündig mit T3 oder mit T4 behandelten Tiere die Enzymaktivität im Vergleich zu den Lösungsmittelgemisch-Kontrollen verändert. Insgesamt zeigten 4 von 7 untersuchten Organen der zehnmal mit T3 bzw. T4 behandelten Ratten Veränderungen ihrer Enzymaktivität.

b) MAO-Aktivitätswerte der gesamten in-vivo-Versuche in Gehirn, Herz, Leber und Niere der Ratten

In folgenden 4 Darstellungen werden für die 4 Organe, in denen die MAO-Aktivität durch 10tägige Hormoninjektionen verändert wurde, die Werte aller Versuchsgruppen zusammengefaßt. Die Behandlung der verschiedenen Versuchsgruppen - auf der Abszisse mit den Ziffern 1-7 bezeichnet - wird in der Legende zu den Abbildungen stichwortartig genannt. Weitere Angaben zu den Versuchsgruppen sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Abbildung 7: MAO-Aktivität im Gehirn von Ratten bei einstündigen und 10tägigen Versuchen mit T3, T4 und Lösungsmittelgemisch



Ordinate: Extinktion bei 235 nm

Abszisse: Versuchsbedingungen

1 = Unbehandelt

2 = Lösungsmittelgem., 1 h

3 = T3, 1 h

4 = T4, 1 h

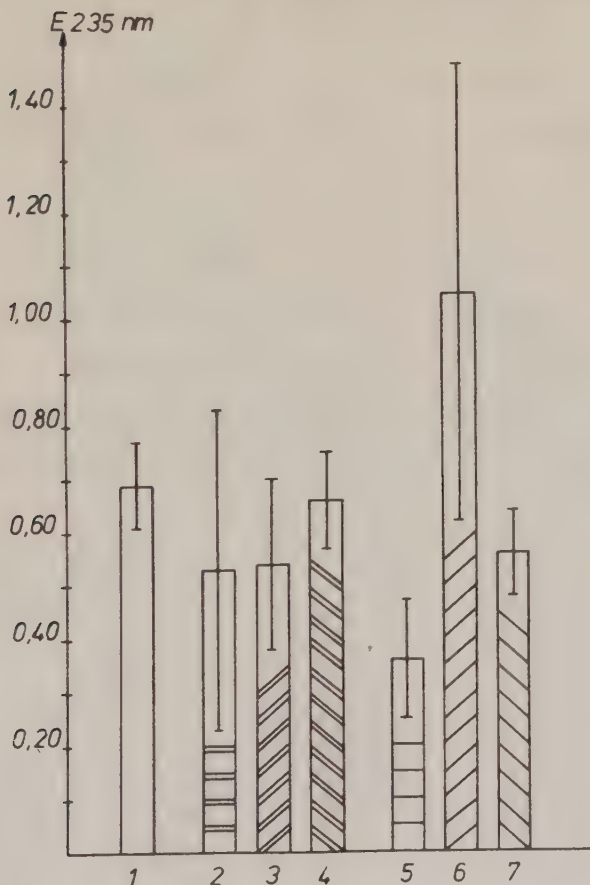
5 = Lösungsmittelgem., 10 d

6 = T3, 10 d

7 = T4, 10 d

Eine Erhöhung der Enzymaktivität des Gehirns durch zehnmalige T3-Injektionen ist aus dem Vergleich der Mittelwerte von Versuchstieren und Kontrolltieren, die Lösungsmittelgemisch erhielten, ablesbar. Allerdings überschneiden sich die Grenzen der Standardabweichungen bei genannten Tiergruppen in einem kleinen Bereich. Die Analyse der Einzelwerte erhärtet jedoch die Annahme einer MAO-Erhöhung im Gehirn der chronisch mit T3 behandelten Ratten. Das Absinken der MAO-Aktivität nach akuter und chronischer Lösungsmittelgemisch-Injektion ist nur angedeutet und nach Vergleich der Standardabweichungen ungesichert. Durch einmalige Gabe von T3 und auch T4 wurde die MAO-Aktivität des Rattenhirns ebenso wie durch zehnmalige T4-Gabe nicht beeinflusst (s. Abb. 7).

Abbildung 8: MAO-Aktivität im Herz von Ratten bei einständigen und 10tägigen Versuchen mit T3, T4 und Lösungsmittelgemisch



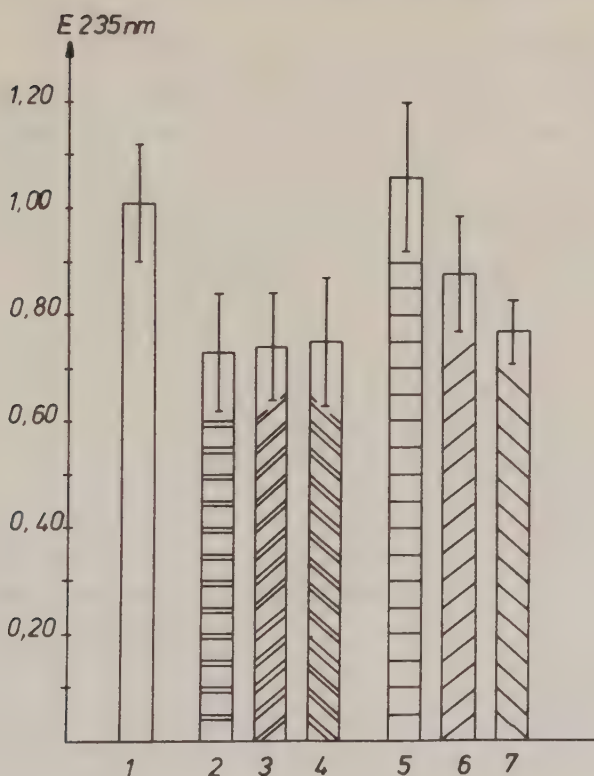
Ordinate: Extinktion bei 235 nm

Abszisse: Versuchsbedingungen

- 1 = Unbehandelt
- 2 = Lösungsmittelgem., 1 h
- 3 = T3, 1 h
- 4 = T4, 1 h
- 5 = Lösungsmittelgem., 10 d
- 6 = T3, 10 d
- 7 = T4, 10 d

Die MAO-Aktivität des Rattenherzens weist von allen untersuchten Organen nach zehnmaliger Gabe von T3 die stärkste Beeinflussung auf. Trotz der ungewöhnlich hohen Standardabweichungen in dieser Versuchsgruppe ist die Steigerung der MAO durch 10tägige T3-Zufuhr auf das 3fache des Wertes der Kontrollen (Lösungsmittelgemisch) gesichert. Die Erhöhung der MAO im Rattenherzen nach chronischer T4-Injektion beträgt nur 55 %. Das Lösungsmittelgemisch führte nach zehntägiger Dosierung dagegen zum Absinken der Enzymaktivität. Nach einmaliger Gabe führten Lösungsmittelgemisch, T3 und auch T4 zu keiner Änderung der MAO (s. Abb. 8).

Abbildung 9: MAO-Aktivität in der Leber von Ratten bei einstündigen und 10tägigen Versuchen mit T3, T4 und Lösungsmittelgemisch



Ordinate: Extinktion bei 235 nm

Abszisse: Versuchsbedingungen

1 = Unbehandelt

2 = Lösungsmittelgem., 1 h

3 = T3, 1 h

4 = T4, 1 h

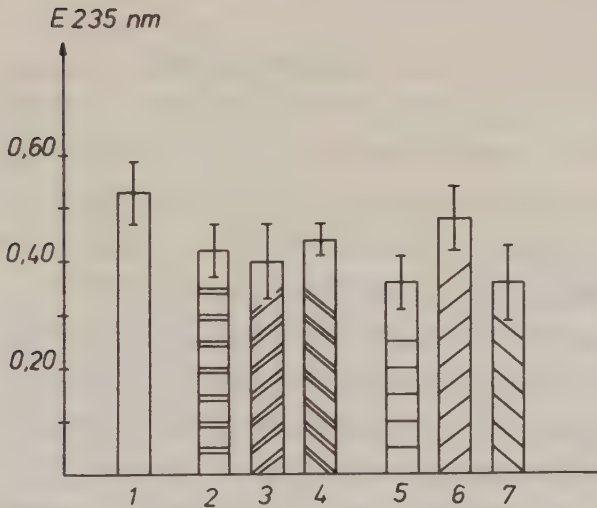
5 = Lösungsmittelgem., 10 d

6 = T3, 10 d

7 = T4, 10 d

Bei den 10tägigen Versuchen ist eine Abnahme der Enzymaktivität der Leber allein nach T4-Gabe gesichert, nach T3-Gabe kann sie nur vermutet werden. Das Lösungsmittelgemisch senkte im einmaligen Versuch die MAO-Aktivität, während es 25 Stunden nach zehnmaliger Verabreichung keinen Einfluß auf die Enzymaktivität hatte. T3 bzw. T4 hatten bei einmaliger Applikation nach 1 Stunde keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität der Rattenleber (s. Abb. 9).

Abbildung 10: MAO-Aktivität in der Niere von Ratten bei einstündigen und 10tägigen Versuchen mit T3, T4 und Lösungsmittelgemisch



Ordinate: Extinktion bei 235 nm

Abszisse: Versuchsbedingungen

1 = Unbehandelt

2 = Lösungsmittelgem., 1 h

3 = T3, 1 h

4 = T4, 1 h

5 = Lösungsmittelgem., 10 d

6 = T3, 10 d

7 = T4, 10 d

Nur bei 10tägiger Gabe von T3 stieg die MAO-Aktivität in der Niere an. Alle anderen Versuche mit Schilddrüsenhormon beeinflussten an diesem Organ die Enzymaktivität nicht nachweisbar. Bei einmaliger und vor allem bei zehnmaliger Verabreichung des Lösungsmittelgemisches sank die Aktivität der MAO (s. Abb. 10).

B. Bewegungsverhalten, Inspektionsbefunde und Gewichte

1. Bewegungsverhalten und Inspektionsbefunde

Die Tiere, welchen 1 Stunde vor dem Tod Injektionen verabreicht wurden, zuckten beim Einstich der Kanüle zusammen und leckten, nachdem sie nicht mehr festgehalten wurden, mit oft heftigen Bewegungen einige Sekunden lang an der Injektionsstelle. Gelegentliche Beobachtungen der Tiere im Verlauf der Stunde zwischen Injektion und Dekapitation zeigten keine Verhaltensunterschiede zwischen Kontroll (Lösungsmittelgemisch)- und T3- bzw. T4-Tieren. Die Bewegungsintensität und die Reaktion auf akustische und Erschütterungsreize schienen bei genannten Tieren genau so zu sein wie bei unbehandelten Tieren. Das Peritoneum zeigte bei der Sektion keine Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Tieren. Eine Reizung des Peritoneums durch die injizierten Substanzen oder das Lösungsmittelgemisch ist darum unwahrscheinlich.

Bei den zehnmal behandelten Tieren, die vor, bei und nach der Injektion sowie während einer Stunde vor dem Tod beobachtet wurden, unterschied sich das Verhalten der Kontrolltiere (Lösungsmittelgemisch) nicht von dem unbehandelter Ratten. Bei T3- und T4-Tieren ließ sich dagegen nach wenigen Injektionstagen eine erhöhte

Schreckhaftigkeit feststellen. Beim Betreten des Rattenstalles schienen die Tiere früher zu reagieren als die Übrigen. Auf Beklopfen des Käfigs oder Händeklatschen zuckten sie stärker zusammen. Während sich die Kontrolltiere an die Injektionsprozedur gewöhnten und schon bei der zweiten Injektion ruhiger waren als bei der ersten, erschienen mehrere der mit T3 und auch T4 behandelten Ratten wesentlich widerspenstiger und ängstlicher. Das oben beschriebene Belegen der Injektionsstelle war von der zweiten Injektion an bei keinem Tier mehr zu beobachten. Nach etwa 6 Tagen zeigte sich bei den Tieren, die T3 bekamen, ein überdurchschnittlicher Haarausfall des Felles. Schon nach ungefähr 4 Tagen beobachtete man eine Konsistenzverminderung des Stuhls bei T3- wie T4-Tieren. Im Vergleich zu den mit Lösungsmittelgemisch behandelten Kontrolltieren wirkten die mit Schilddrüsenhormonen injizierten Ratten abgemagert; das war bei den T3-Tieren besonders ausgeprägt. Drei von insgesamt sechs mit T3 behandelten Ratten gingen zwischen dem 4. und dem 7. Injektionstag ein. Sie wurden weder seziert noch in die Enzym-Untersuchungen einbezogen. Bei der Sektion wurden an keiner der chronisch behandelten Ratten Veränderungen am Peritoneum festgestellt.

2. Körpergewichte

Das Körpergewicht der Ratten der Kurzzeit-Versuche wurde vor dem Tod der Tiere bestimmt. In nachfolgender Tabelle ist nochmals das Durchschnittsgewicht der Tiere der untersuchten Versuchsgruppen wiedergegeben.

Tabelle 7: Durchschnittliches Körpergewicht der Ratten in einzelnen Versuchsgruppen der Kurzzeit-Versuche

Versuchsgruppe	n	Körpergewicht in Gramm
Lösungsmittelgemisch-Tiere	6	301 $\pm$ 23
T3 - Tiere	4	307 $\pm$ 27
T4 - Tiere	4	280 $\pm$ 10

Aus Tabelle 7 geht hervor, daß sich das durchschnittliche Rattengewicht der verschiedenen Versuchsgruppen der Kurzzeit-Versuche nicht wesentlich voneinander unterscheidet. Da Gewicht und Alter unbehandelter Ratten gleichen Stammes und gleichen Geschlechts in etwa korrelieren (SCHNEIDER 1975), sind bei den genannten Versuchen altersbedingte MAO-Aktivitätsänderungen, wie sie SCHABER (1974) nachwies, weitgehend ausgeschlossen.

Die Ratten der Langzeit-Versuche hatten bei der Ankunft im Rattenstall ein durchschnittliches Körpergewicht von 280 Gramm $\pm$ 20 Gramm. Das durchschnittliche Gewicht der Tiere der verschiedenen Versuchsgruppen der Langzeit-Versuche, das vor der Dekapitation der Tiere ermittelt wurde, ist in Tabelle 8 angegeben. Es wurde bei der Durchführung der Versuche darauf geachtet, daß der physiologische Gewichtszuwachs der Tiere während der insgesamt 30tägigen Dauer der Langzeitversuche sich auf alle Versuchsgruppen etwa gleich stark verteilte (s. Methode).

Tabelle 8: Durchschnittliches Körpergewicht der Ratten in den einzelnen Versuchsgruppen der Langzeit-Versuche vor der Dekapitation

Versuchsgruppe	n	Körpergewicht in Gramm
Lösungsmittelgemisch-Tiere	4	330 $\pm$ 14
T3 - Tiere	3	280 $\pm$ 26
T4 - Tiere	4	299 $\pm$ 16

Da die Tiere zu Beginn der Versuche annähernd gleiches Gewicht hatten, läßt sich aus Tabelle 8 entnehmen, daß die Ratten, die zehn Injektionen von T3 bzw. T4 erhielten, in ihrem Gewicht hinter den Kontrolltieren (Lösungsmittelgemisch-Behandlung) zurückblieben. Ob es sich dabei um

eine Hemmung jeden Wachstums oder um einen eventuelles weiteres Wachstum überdeckenden Effekt handelt, muß offen bleiben. Das mit bloßem Auge festgestellte "Abmagern" der T3- und T4-Tiere des Langzeit-Versuchs im Vergleich zu den Lösungsmittelgemisch-Tieren ist hiermit jedenfalls objektiviert.

C. MAO - A k t i v i t ä t e n b e i i n - v i t r o - V e r s u c h e n

Im folgenden werden die in vorinkubiertem Schweinehirn-homogenat-Hormongemisch bestimmten MAO-Aktivitäten zweier Versuchsserien mit unterschiedlichen Endkonzentrationen der Hormone nacheinander aufgeführt. Die jeweilige Zusammensetzung der Proben, welche eine Stunde bei 37° C zur Vorinkubation gelangten, ist in den Tabellen und Abbildungen I und II erwähnt. Aus jeweils 20 einzelnen Extinktionswerten, die an 4 verschiedenen Schweinehirnhemisphären als Maß für die MAO-Aktivität bestimmt wurden, erfolgte für jeden Versuchstyp die Berechnung von arithmetischem Mittel und Standardabweichung.

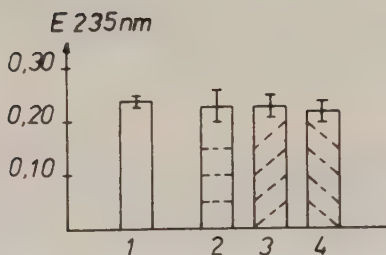
1. Einfluß von T3 bzw. T4 auf Schweinehirnhomogenat bei
einstündiger Vorinkubation unter der Hormonkonzentration von $3,33 \times 10^{-4}$ Mol/Liter

Tabelle I: MAO-Aktivität von Schweinehirnhomogenat
nach einstündiger Vorinkubation unter
der Konzentration von T3 bzw. T4 von
 $3,33 \times 10^{-4}$ Mol/Liter

Zusammensetzung des Vorinkubationsmediums	Extinktion bei 235 nm
Homogenat + Aqua dest. (2:1)	0,24 $\pm$ 0,01
Homogenat + Lösungsmittelgem. (2:1)	0,23 $\pm$ 0,03
Homogenat + T3-Lösung (2:1)	0,23 $\pm$ 0,02
Homogenat + T4-Lösung (2:1)	0,22 $\pm$ 0,02

Der in-vitro-Effekt von T3 bzw. T4 auf Schweinehirnhomogenat ergibt sich aus dem Vergleich der Meßergebnisse, die für die Vorinkubationsmedien Homogenat + Hormonlösung und Homogenat + Lösungsmittelgemisch gewonnen wurden. Daraus läßt sich kein Einfluß von T3 oder T4 auf die MAO-Aktivität des Homogenates ersehen. Der Vergleich der Werte des mit Lösungsmittelgemisch versetzten Homogenates und des mit Aqua dest. vermischten Schweinehirnhomogenates läßt für das vorliegende Mischungsverhältnis einen Einfluß des Lösungsmittelgemisches auf die MAO-Aktivität in vitro ausschließen.

Abbildung I: MAO-Aktivität von Schweinehirnhomogenat nach einstündiger Vorinkubation unter der Konzentration von T3 bzw. T4 von $3,33 \times 10^{-4}$ Mol/Liter



Ordinate: Extinktion bei 235 nm

Abszisse: Zusammensetzung des Vorinkubationsmediums

1 = Homogenat + Aqua dest.

2 = Homogenat + Lösungsmittelgem.

3 = Homogenat + T3-Lösung

4 = Homogenat + T4-Lösung

2. Einfluß von T3 bzw. T4 auf Schweinehirnhomogenat bei
einstündiger Vorinkubation unter der Hormonkonzentration von 1×10^{-4} Mol/Liter

Tabelle II: MAO-Aktivität von Schweinehirnhomogenat
nach einstündiger Vorinkubation unter
der Konzentration von T3 bzw. T4 von
 1×10^{-4} Mol/Liter

Zusammensetzung des Vorinkubationsmediums	Extinktion bei 235 nm
Homogenat + Aqua dest. (9:1)	0,28 $\pm$ 0,04
Homogenat + Lösungsmittelgemisch (9:1)	0,29 $\pm$ 0,04
Homogenat + T3-Lösung (9:1)	0,30 $\pm$ 0,02
Homogenat + T4-Lösung (9:1)	0,28 $\pm$ 0,02

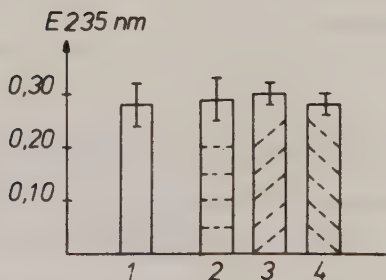
Aus dem Vergleich der Werte von Homogenat + Hormonlösungen und Homogenat + Lösungsmittelgemisch geht hervor, daß auch bei der hier vorliegenden Endkonzentration der Hormone T3 bzw. T4 ein Einfluß dieser auf die Enzymaktivität des Schweinehirnhomogenates auszuschließen ist. Auch bei diesem Mischungsverhältnis hatte das Lösungsmittelgemisch keine Wirkung auf die MAO des Homogenates nach einstündiger Vorinkubation. Dies geht aus dem Vergleich der Werte, die für die Enzymaktivität des mit Lösungsmittelgemisch und des mit Aqua dest. versetzten

Homogenates gemessen wurden, hervor.

Bei zwei verschiedenen Konzentrationen hatten somit weder T3 noch T4 einen Einfluß auf die MAO-Aktivität von Schweinehirnhomogenat, welches 1 Stunde lang mit den genannten Hormonen bei 37° C vorinkubiert wurde.

Auch das Lösungsmittelgemisch alleine hatte in vitro keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität.

Abbildung II: MAO-Aktivität von Schweinehirnhomogenat nach einstündiger Vorinkubation unter der Konzentration von T3 bzw. T4 von 1×10^{-4} Mol/Liter



Ordinate: Extinktion bei 235 nm

Abszisse: Zusammensetzung des Vorinkubationsmediums

- 1 = Homogenat + Aqua dest.
- 2 = Homogenat + Lösungsmittelgem.
- 3 = Homogenat + T3-Lösung
- 4 = Homogenat + T4-Lösung

IV. B E S P R E C H U N G

A. Z u M a t e r i a l u n d M e t h o d e

1. Tiermaterial und Versuchszeit

Altersabhängige Schwankungen der MAO-Aktivität wurden schon 1961 von NOVICK beschrieben: Mit steigendem Alter wurde im Herzen von Ratten ein Anstieg der MAO-Aktivität nachgewiesen. PRANGE et al. machten die gleiche Feststellung 1967. SCHABER bestätigte 1974 diese Ergebnisse, indem er in verschiedenen Organen der Ratte eine Zunahme der MAO-Aktivität bis zum Eintritt der Geschlechtsreife feststellte, die sich anschließend nur noch im Herzen fortsetzte. Alle anderen Organe zeigten dann einen konstanten Wert. FREICKMANN fand 1974 an Gehirnen von Verstorbenen, daß die MAO-Aktivität im Gehirn des Menschen mit dem Alter ansteigt. Da Gewicht und Alter unbehandelter Ratten gleichen Stammes und Geschlechts in etwa korrelieren (SCHNEIDER 1975), können aufgrund der Verwendung annähernd gleich schwerer Versuchstiere altersabhängige Beeinflussungen der MAO-Aktivität bei vorliegenden Ergebnissen weitgehend ausgeschlossen werden.

1962 fanden SKILLEN et al. für die MAO-Aktivität im Herzen bei weiblichen Ratten 50 % niedrigere Werte als bei männlichen. LEMAY und BERLINGUET (1967) fanden bei weiblichen Ratten im Herzen um 37 %, in der Leber um

16 % niedrigere Werte als bei männlichen. STRAEHLER-POHL wies 1974 geschlechtsspezifische Unterschiede nach. FREICKMANN fand 1974 beim Menschen 5 - 8 % höhere MAO-Aktivitätswerte in weiblichen Gehirnen als in männlichen. Für vorliegende Untersuchungen wurden deshalb ausschließlich männliche Tiere verwendet.

OEPEN und SCHNEIDER (1975) fanden nicht nur spezies-spezifische Differenzen der MAO-Aktivitätswerte verschiedener Organe, sondern auch Unterschiede zwischen Ratten verschiedener Stämme. Besonders stark waren diese im Herzen. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb ausschließlich Ratten des Stammes Wistar AF/Han verwendet. Trotzdem waren große interindividuelle Schwankungen der MAO-Aktivität im Herzen nicht auszuschalten. Solche Schwankungen sind nach Erfahrungen, die im hiesigen Labor gesammelt wurden, nicht ungewöhnlich (SCHNEIDER 1975). Die bei unseren Untersuchungen in Milz und Hoden gefundenen starken Abweichungen zwischen den Einzelwerten dürften jedoch hauptsächlich auf die geringen MAO-Aktivitäten in diesen Organen zurückzuführen sein, bei denen sich methodische Fehler relativ stärker auswirken.

Um mögliche Tagesschwankungen der MAO-Aktivität (AKINDELE 1970) auszuschalten, wurden die Ratten jeweils zur selben Tageszeit (15 Uhr) getötet. Die Enzymbestimmung erfolgte sofort im Anschluß daran. Die Schweine, deren Gehirne für die in-vitro-Versuche verwendet wurden, waren im

hiesigen Schlachthof am frühen Morgen geschlachtet worden.

2. Dosierung und Lösung der Hormone und deren biologische Wirkungen nach mehrmaligen Injektionen

T3 und T4 stellen bekanntlich Substrate der Schilddrüsentätigkeit dar und besitzen qualitativ die gleiche biologische Wirkung (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1974). Da sie sich aber im Hinblick auf ihre Pharmakokinetik (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1974) und ihre Intensität bei verschiedenen biologischen Wirkungen doch voneinander unterscheiden (SELENKOW und ASPER 1955), wurden in vorliegenden Versuchen die synthetischen Substanzen T3 und T4 unabhängig voneinander verwendet.

Unter der Annahme einer fünffachen Stärke von T3 gegenüber T4 hinsichtlich einiger biologischer Wirkungen (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1974; SELENKOW und ASPER 1955) wurde bei den Rattenversuchen von T3 jeweils ein Fünftel der Dosis verwendet, die im entsprechenden Versuch mit T4 gegeben wurde. Die hier angewandten Dosierungen sind bedeutend höher als die in der eingesehenen und angeführten Literatur genannten. Dies geschah in der Absicht, auf jeden Fall thyreotoxische Effekte zu erzeugen.

Da quantitative Analysen des Hyperthyreosegrades bei den Versuchstieren, z. B. durch Stoffwechselfmessungen oder

Hormonanalysen im Serum, den vorgegebenen Rahmen dieser Arbeit überschritten hätten, sind darüber keine genauen Aussagen möglich. Es wurde aber folgende biologische Wirkung der zehntägigen T3- bzw. T4-Injektionen nachgewiesen: Das Körpergewicht der mit T3 und mit T4 behandelten Ratten war deutlich niedriger als das der mit Lösungsmittelgemisch behandelten Kontrolltiere. Verzögerte Gewichtsentwicklung bzw. Gewichtsstillstand oder Gewichtsrückgang wurden von verschiedenen Autoren als Auswirkung längerer Schilddrüsenhormonverabfolgung bei Ratten nachgewiesen (z. B. HOLTZ et al. 1956; LYLES und CALLINGHAM 1974; TONG und D'IORO 1976). Es läßt sich weiterhin annehmen, daß die bei der Beobachtung der Tiere unserer Versuche festgestellten Auffälligkeiten (verstärkter Haarausfall des Felles, verminderte Konsistenz des Stuhles, erhöhte Schreckhaftigkeit bei den mehrtägig mit T3 bzw. T4 behandelten Ratten) biologische Effekte der Schilddrüsenhormone charakterisieren. Durch die Schilddrüsenhormonverabfolgung hervorgerufene Erhöhung des Herzgewichtes (LYLES und CALLINGHAM 1974) war bei unseren Versuchstieren nicht sicher nachzuweisen. Das Verenden dreier von insgesamt 6 Ratten, denen T3 injiziert wurde, könnte auf tödliche thyreotoxische Krisen zurückzuführen sein.

In Zusammenhang mit der in vorliegenden Versuchen erzeugten Hyperthyreose gilt zu berücksichtigen, daß man

- zumindest beim Menschen - nach ihrer unterschiedlichen Pathogenese zwei Formen der Hyperthyreose unterscheidet. So werden bei der einen von Follikelpopulationen der Schilddrüse vermehrt Hormone ans Blut abgegeben. Diese Art der Hyperthyreose, die zum Beispiel beim toxischen Adenom der Schilddrüse vorliegt, läßt sich experimentell durch exogene Zufuhr der Hormone reproduzieren (SIEGENTHALER 1973). Die Pathogenese der zweiten Form der Hyperthyreose (Morbus BASEDOW) ist nicht völlig geklärt. Jedenfalls scheint dabei eine noch nicht genau bekannte Substanz (womöglich LATS = Long Acting Thyroid Stimulator, von Lymphozyten ans Blut abgegeben) ursächlich die Mehrproduktion an Schilddrüsenhormonen zu bedingen (SIEGENTHALER 1973). So muß in Erwägung gezogen werden, ob sich nicht letztgenannte Form der Hyperthyreose außerdem in weiterer, noch unbekannter Weise von dem Hyperthyreose-Typ unterscheidet, der wie hier durch Zufuhr von Schilddrüsenhormonen nachgeahmt wird.

Letztlich sei darauf hingewiesen, daß bei Veränderungen des Schilddrüsenhormonspiegels im Serum (z.B. durch exogene Zufuhr der Hormone) Beeinflussungen des hormonalen Regelkreises zwischen Hypothalamus - Hypophyse und Schilddrüse auftreten (Änderung der Konzentration von TSH = Thyroideastimulierendes Hormon). Welche Auswirkungen dies im einzelnen hat, ist noch nicht völlig geklärt (HARRISON 1964).

Die Hormonmengen liegen bei unseren in-vitro-Versuchen in dem Bereich, den SOKOLOFF und KAUFMAN (1961) für in-vitro-Versuche mit T4 wählten, wobei sich die stärkste Stimulierung des Aminosäureeinbaues in Proteine durch T4 bei diesen Konzentrationen zeigte. WOLFF und WOLFF (1964) stellten bei gleichen Konzentrationen bereits in-vitro-Effekte von Schilddrüsenhormonen auf andere Enzyme fest.

Während das Lösungsmittelgemisch aus H_2O und Propylen-glykol (pH 7,5 - 7,8) im in-vitro-Versuch keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität des Schweinehirnhomogenates zeigte, beeinflusste es die Enzymaktivität in einigen Rattenorganen sowohl nach einmaliger wie zehnmaliger Injektion. Lunge, Milz und Hoden blieben generell unbeeinflusst. Die MAO-Aktivität der Niere sank unter dem kurzzeitigen und noch mehr unter dem 10tägigen Einfluß des Lösungsmittelgemisches. Im Herz sank die MAO-Aktivität eindeutig nur nach zehnmaliger Applikation. Tendenzen des Absinkens der Hirn-MAO-Aktivität im akuten und im chronischen Versuch mit Lösungsmittelgemisch sind zu erkennen, aber nicht als gesichert anzusehen. Die Enzymaktivität der Leber sank nur im Kurzzeit- und hatte im Langzeit-Versuch den Wert unbehandelter Tiere wieder erreicht. Dies läßt sich wohl dadurch erklären, daß zum Zeitpunkt der Dekapitation der Tiere des Langzeit-Versuches (25 h nach der letzten Injektion) das Lösungsmittelgemisch (bzw.

Metaboliten) in diesem Organ nicht mehr vorhanden war. In keinem Organ wurde die MAO-Aktivität durch das Lösungsmittelgemisch erhöht. Da aufgrund der in-vitro-Versuche eine kompetitive Hemmung der MAO-Aktivität durch das Lösungsmittel unwahrscheinlich ist, könnte man für die Veränderungen in-vivo Metabolisierungseffekte des Lösungsmittels annehmen, die an verschiedenen Organen unterschiedliche Stärke aufweisen. Die Deutung der Befunde muß aber offenbleiben.

3. MAO-Bestimmungsmethode

Die MAO-Aktivität wurde in allen Organen nach der von POPOV et al. (1971) beschriebenen Methode bestimmt, die sich im hiesigen Labor bewährt hat. Die Durchführung der Enzymuntersuchungen erfolgte zur Vermeidung möglicher Beeinflussungen der MAO-Aktivität durch längere Lagerung des Untersuchungsmaterials unmittelbar nach dem Töten der Ratten (FREICKMANN 1974).

Bei einigen der im folgenden zitierten Arbeiten ist zu berücksichtigen, daß die Untersucher die MAO-Aktivität mit Hilfe der manometrischen Messung in der Warburg-Apparatur bestimmten. Dabei wird der Sauerstoffverbrauch während der Enzymkatalyse eines ins Reaktionsgemisch gegebenen Substrates (z. B. Tyramin) gemessen. Da aber nicht nur die MAO bei der Reaktion mit Substrat Sauerstoff verbraucht, ist die manometrische Methode nicht

sehr enzymspezifisch. Außerdem ermöglicht es diese Methode wegen ihrer geringen Empfindlichkeit nicht, kleine MAO-Aktivitätsänderungen zu erfassen. Trotzdem ergeben sich aus den angeführten Literaturstellen wichtige Hinweise.

B. Z u d e n E r g e b n i s s e n d e r i n - v i t r o - V e r s u c h e

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse läßt sich eine direkte Wirkung von T3 oder T4 auf die MAO von Schweinehirnhomogenat ausschließen. In zusätzlichen Versuchen wurde an Homogenat von Schweinelebern ebenfalls keine Beeinflussung des Enzyms durch die Schilddrüsenhormone gefunden. Die Ergebnisse sind hier nicht wiedergegeben, da die Zahl der Versuche noch keine statistischen Aussagen erlaubt.

Damit stimmen wir mit ZILE und LARDY (1959) überein, die keinen direkten Einfluß von Schilddrüsenhormonen auf die MAO-Aktivität von Rattenlebern fanden. D'IOIO und LEDUC (1960) fanden in Leberhomogenaten von Ratten auch keinen Effekt von T4 auf die COMT (Catechol-O-Methyl-Transferase), ein Enzym, das ebenfalls am Stoffwechsel der Katecholamine beteiligt ist. ZIMON et al. (1967) untersuchten den Effekt von T3 und T4 auf den Metabolismus zugeführten Noradrenalins in isolierten,

durchbluteten Rattenlebern. Sie fanden bei akuter Zufuhr der Hormone keine Veränderung der Konzentration der Metaboliten. Daraus kann man schließen, daß in Rattenlebern die Enzyme, die am Abbau von Noradrenalin beteiligt sind, also auch die MAO, durch Schilddrüsenhormon nicht beeinflusst werden. Andererseits wiesen WOLFF und WOLFF (1964) eine Wirkung von Schilddrüsenhormon auf verschiedene Enzyme in vitro nach. Dabei ist noch nicht geklärt, ob es sich um direkte Effekte des Hormons auf die Enzyme handelt, oder ob indirekte Wirkungen, z. B. Bindungen von Metallionen im Inkubat, dafür verantwortlich sind (WOLFF und WOLFF 1964; HOCH 1962).

C. Z u d e n E r g e b n i s s e n d e r i n - v i v o - V e r s u c h e

1. Kurzzeit-Versuche

In keinem der untersuchten Organe zeigte sich die MAO-Aktivität eine Stunde nach Zufuhr hoher Mengen von Schilddrüsenhormonen beeinflusst: die Werte von Lösungsmittelgemisch-Tieren und T3- bzw. T4-Tieren stimmen praktisch überein. Allerdings lagen aufgrund der kurzzeitigen Gabe von Lösungsmittelgemisch die MAO-Aktivitäten in Leber und Niere aller Versuchstiere nachweislich höher als bei unbehandelten Ratten. Da das Lösungsmittel-

gemisch eine Stunde nach seiner Verabreichung in diesen Organen nicht wirkungslos war, möchte man vermuten, daß die gelösten Hormone ebenfalls nach dieser Zeit in manchen Organen vorhanden sein könnten. TAPLEY et al. (1959) fanden dementsprechend, daß eine Stunde nach der intravenösen Injektion von T₄ 24 % der verabreichten Dosis im Blut nachweisbar waren, während sich 66 % auf die Organe verteilt hatten. Die restlichen 10 % waren bereits ausgeschieden. Besonders große Affinität für das Hormon besaßen Leber, Niere und Lunge. Somit darf man annehmen, daß die mangelnde Beeinflussung der MAO-Aktivität in den untersuchten Rattenorganen im Kurzzeit-Versuch nicht auf pharmakokinetische Gründe zurückzuführen ist.

Obwohl die unterschiedlichen Wirkungen der Schilddrüsenhormone schwer durch ein einheitliches Wirkungsprinzip zu erklären sind, sieht man doch heute als einen eventuellen primären Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone die Beeinflussung der Proteinsynthese an (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1974). Somit wären die Einflüsse der Schilddrüsenhormone auf Enzyme als Späteffekte zu verstehen, die erst nach einer bestimmten Latenzzeit auftreten. Es gibt zwar abweichende Befunde, deren Erklärung noch nicht möglich ist (LAJTHA 1971), die negativen Ergebnisse unserer Kurzzeit-in-vivo-Versuche könnten aber durch den genannten Wirkungsmechanismus zwanglos erklärt werden.

2. Langzeit-Versuche

In Lunge, Milz und Hoden wurde keine Beeinflussung der MAO-Aktivität durch T3 oder T4 festgestellt. Die ange-deutete Erhöhung der Enzymaktivität in der Milz kann nicht als gesichert angesehen werden. Uns sind auch keine Angaben in der Literatur über entsprechende Unter-suchungen an diesen Organen bekannt. Fest steht nur, daß in Milz und Hoden durch Schilddrüsenhormone die Protein-synthese nicht stimuliert und der Sauerstoffverbrauch nicht erhöht werden (LAJTHA 1971). Diese Tatsache könnte zur Erklärung der hier genannten Ergebnisse beitragen, wobei nicht unberücksichtigt bleiben soll, daß Lunge, Milz und Hoden von allen untersuchten Rattenorganen die niedrigsten (und damit besonders vorsichtig zu beurtei-lenden) Aktivitäten haben.

Zehnmalige Injektionen von je 3 mg T4 hatten keinen Ein-fluß auf die MAO-Aktivität in der Niere der zu Beginn der Versuche etwa 280 Gramm schweren Versuchstiere. HO-VAN-HAP et al. (1967) fanden nach zehntägigen T4-Injektionen (täglich 2,5 mg T4 pro kg Körpergewicht) bei männlichen Wistar-Ratten mit einem anfänglichen Durchschnittsgewicht von etwa 400 Gramm eine geringe Erniedrigung der MAO-Aktivität in der Niere; bei jungen Ratten gleichen Geschlechts (Körpergewicht: 100 Gramm) keine Veränderung des Enzyms. Als Substrat für die MAO-Bestimmung diente Tryptamin. Beim Vergleich mit unseren

Ergebnissen liegt die Deutung nahe, daß womöglich die MAO in der Niere von Ratten, die ein bestimmtes Gewicht (Alter) erreicht haben, unter T4-Zufuhr in ihrer Aktivität gehemmt wird. Die Erhöhung der Enzymaktivität in der Niere, die von uns nach T3-Gaben gemessen wurde, stellt allerdings ein in diesem Zusammenhang nicht erwartetes Ergebnis dar. Uns sind auch keine Angaben in der Literatur über entsprechende Untersuchungen bekannt. Allerdings zeigen T3 und T4 auch in der Leber und im Herz deutlich unterschiedliche Einflüsse auf die Enzymaktivität. Folgende Erklärungen könnten dafür herangezogen werden: Zum einen unterscheiden sich T3 und T4 hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (z. B. schwächere Bindung von T3 an Serumproteine, kürzere Halbwertszeit von T3 (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1974)). Die Angabe einer etwa fünffachen biologischen Aktivität von T3 gegenüber T4 bezieht sich nicht auf alle Schilddrüsenhormoneffekte (SELENKOW und ASPER 1955). Außerdem wurden die MAO-Aktivitäten der unter T3-Gabe beeinflussten Organe - anders als bei den Versuchen mit T4 - ausschließlich im Sinne einer Steigerung beeinflusst. Vielleicht bestehen trotz der bekannten qualitativ gleichen biologischen Effekte von T3 und T4 (SIEGENTHALER 1973) unter besonderen Bedingungen doch Unterschiede zwischen ihren Wirkungen. Aus der klinischen Erfahrung weiß man z. B., daß T3 in der Lage ist, in einzelnen

Fällen von Unfruchtbarkeit die Spermatozoenzahl und -motilität zu erhöhen, während dies mit T4 nicht erreicht wird (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1974). In der Literatur finden sich nur wenige Ergebnisse, die zum Vergleich mit den hier gefundenen T3-Wirkungen auf die MAO herangezogen werden können.

Es ist fraglich, ob die an der Niere und an anderen Organen gefundenen MAO-Aktivitätssteigerungen mit einem proteinsynthesestimulierenden Effekt der Schilddrüsenhormone erklärt werden können. Nach HOCH (1962) wird die Proteinsynthese durch geringe Mengen an Schilddrüsenhormonen zwar gesteigert, hohe Dosen (bei Ratten über 0,1 mg pro Tag) führen dagegen zu ihrer Hemmung.

Unsere Untersuchungen ergaben nach 10tägiger Injektion von Schilddrüsenhormonen eine deutliche MAO-Aktivitätsminderung von 27 % in der Leber der T4-Tiere; bei den T3-Tieren dagegen keine Veränderung gegenüber den Kontrollen. Von vielen Untersuchern liegen unterschiedliche Ergebnisse hierzu vor, bei deren Beurteilung und Vergleich die Verschiedenartigkeit der Versuche berücksichtigt werden muß. Insbesondere scheinen Gewicht und Geschlecht der Tiere, Dosierung der Hormone sowie Enzymbestimmungsmethode nicht geringen Einfluß auf die Ergebnisse zu haben. Manche der hier zu nennenden Autoren untersuchten mehrere Organe; sie werden deshalb im folgenden mehrmals

erwähnt (HO-VAN-HAP et al. 1967; NOVICK 1961; TONG und D'IORO 1976; ZILE 1960). Ebenfalls eine Erniedrigung der MAO-Aktivität in der Leber, die am zweiten Tag der Fütterung männlicher Ratten mit getrocknetem Schilddrüsenextrakt begann und ihren tiefsten Wert am zwölften Fütterungstag erreichte (66 % Erniedrigung gegenüber Kontrolltieren), fanden ZILE und LARDY (1959). Die Tiere hatten zu Beginn der Versuche ein Gewicht von über 200 Gramm. Weiter fand ZILE (1960) eine Abnahme der MAO-Aktivität der Leber um 50 % bei männlichen Ratten gleichen Gewichts, die 10 Tage lang 2,5 mg T4 pro kg Körpergewicht bzw. 0,5 mg T3 pro kg injiziert bekamen. Eine Erhöhung der applizierten Dosen auf das Doppelte hatte keine weitere Abnahme der Enzymaktivität zur Folge. Bei unseren Versuchen betrugen die Dosen von T3 und T4 etwa das Vierfache der Dosen, mit denen ZILE (1960) das erwähnte Ergebnis erzielte. In den Untersuchungen kam als Substrat zur MAO-Bestimmung Tyramin zur Verwendung. ZILE und LARDY (1959) erwähnten außerdem, daß weder mit Serotonin noch mit Tryptamin ähnlich starke Erniedrigungen des Enzyms wie mit Tyramin gemessen wurden. Die Senkung der MAO-Aktivität der Leber, die WURTMAN et al. (1963) nach 5 täglichen Injektionen von je etwa 5 mg T4 pro kg Körpergewicht an weiblichen Ratten fanden, erklärten die Autoren mit toxischen Wirkungen der verabreichten Dosen. Nach 10 täglichen Injektionen von an-

nähernd 1 mg T4 pro kg Körpergewicht fanden sie nämlich MAO-Aktivitätssteigerungen in der Leber. Diese Versuche wurden nicht mit männlichen Tieren durchgeführt. Dagegen wurden weiblichen und männlichen Ratten sieben tägliche Injektionen von etwa 1 mg T4 pro kg Körpergewicht gegeben. Bei beiden Geschlechtern waren die MAO-Aktivitäten unverändert geblieben. Tryptamin diente bei den Bestimmungen als Substrat der MAO. Es darf nicht übersehen werden, daß die von WURTMAN et al. (1963) verwendeten Tiere zu Beginn der Versuche ein Gewicht von 70-130 Gramm hatten und demzufolge Einflüsse des Alters bzw. des Reifestadiums zu berücksichtigen sind. Darauf deuten die Ergebnisse von HO-VAN-HAP et al. (1967) hin: Die MAO-Aktivität war in der Leber von anfangs 100 Gramm schweren männlichen Ratten, die 10 tägliche Injektionen von je 2,5 mg T4 pro kg Körpergewicht bekamen, unverändert; bei älteren Tieren (Durchschnittsgewicht zu Beginn der Versuche von 400 Gramm) sank sie in diesem Organ um 48 % ab. Zudem führten die gleichen Versuche bei jungen und älteren weiblichen Ratten nur zu geringfügigen Erniedrigungen der Enzymaktivität. Die Autoren verwendeten ebenfalls Tryptamin als Substrat für die MAO-Bestimmung. Erniedrigungen der MAO-Aktivität in der Leber fanden nach Fütterung der Versuchstiere mit getrocknetem Schilddrüsenextrakt TRENDELENBURG (1953) bei Hasen unspezifischen Geschlechts sowie SPINKS und

BURN (1952) bei weiblichen Hasen und NOVICK (1961) bei Ratten nicht angegebenen Geschlechts (Körpergewicht der Ratten: 200 Gramm). Die genannten Autoren bestimmten das Enzym mit Hilfe der manometrischen Methode (vergl. MAO-Bestimmungsmethode); NOVICK (1961) wies allerdings durch zusätzliche Untersuchungen mit MAO-Hemmern die Enzymspezifität der von ihm angewandten Aktivitätsmessung nach.

Über eine Erhöhung der MAO-Aktivität berichten wiederum HOLTZ et al. (1956) bei Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten nicht angegebenen Geschlechts. Die Bedeutung dieser Befunde ist in Frage zu stellen, da diese Autoren Ganzzellhomogenate zur MAO-Bestimmung verwendeten, das Enzym jedoch intrazellulär lokalisiert ist (HARRISON 1964).

Neben ZILE und LARDY (1959) stellten TONG und D'IORO (1976) fest, daß die MAO-Aktivität in der Leber nach Schilddrüsenhormonbehandlung von Ratten für verschiedene Substrate unterschiedliche Beeinflussung zeigt. Mit dem Substrat Benzylamin wurden von letztgenannten Autoren bei jungen und älteren Ratten beiderlei Geschlechts durchwegs stärkere MAO-Senkungen bestimmt als bei Verwendung von Serotonin. TONG und D'IORO erklären diese Befunde mit einem eventuell unterschiedlichen Effekt der Schilddrüsenhormone auf verschiedene MAO- Formen (Isoenzyme). Außerdem fanden sie bei jungen Ratten mit einem Gewicht von 100 Gramm zu Beginn der

Versuche durchwegs stärkere MAO-Aktivitätssenkungen als bei älteren (Gewicht etwa 200 Gramm).

Auch für das Herz liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. ZILE fand 1960 in der schon erwähnten Untersuchung sowohl durch T3- als auch durch T4-Injektionen bei männlichen Ratten mit einem Gewicht von 200-225 Gramm keine Beeinflussung der MAO-Aktivität des Herzens. NOVICK stellte 1961 eine altersabhängige Steigerung der MAO im Rattenherzen nach T3-Gaben fest: Ratten mit einem Gewicht von über 200 Gramm, über deren Geschlecht keine Angaben vorliegen, zeigten nach s.c. Injektionen von 0,15 mg T3 pro kg Körpergewicht täglich über 8-10 Tage eine Erhöhung der MAO-Aktivität im Herz um 70 %, nach Verfütterung von Schilddrüsenextrakt über 12 Tage eine Steigerung von 75 %, während mit der gleichen Dosis an T3 behandelte Ratten, die anfangs leichter als 100 Gramm waren, eine Erhöhung um 200 % aufwiesen. Postnatale T3-Gabe über 15 Tage bewirkte die höchste MAO-Aktivitätssteigerung. NOVICK (1961) verwendete für diese Untersuchungen Tyramin als Substrat der MAO. TONG und D'IORO (1976) bestimmten mit dem Substrat Serotonin eine Steigerung der MAO-Aktivität im Herzen junger (Durchschnittsgewicht zu Versuchsbeginn etwa 100 Gramm) weiblicher und auch männlicher Ratten nach 10tägiger Injektion von täglich zweimal 0,5 mg T4 pro kg Körpergewicht. Bei Tieren, die zu Beginn der T4-Injektionen 200 Gramm wogen, stellten

die genannten Autoren allerdings unveränderte MAO-Aktivitäten fest. HO-VAN-HAP et al. (1967) stellten bei männlichen Ratten mit 100 Gramm Körpergewicht Steigerungen, bei Tieren mit anfänglich 400 Gramm sogar Erniedrigungen der MAO-Aktivität im Herzen fest. In ihren Versuchen hatten neben dem Alter auch das Geschlecht der Versuchstiere Einfluß auf die Art der nach Schilddrüsenhormonbehandlung gefundenen MAO-Aktivitätsänderungen: Bei 350 Gramm schweren Rattenweibchen erhöhte sich die Enzymaktivität, bei jüngeren (100 Gramm) betrug die Steigerung etwa 50 % mehr als bei gleich schweren Männchen. Obwohl weibliche und männliche Ratten gleichen Gewichts nicht auch das gleiche Alter haben (HO-VAN-HAP et al. 1967), dürften die großen Abweichungen doch sehr für geschlechtsspezifische MAO-Beeinflussungen sprechen. Bei den Untersuchungen genannter Autoren diente Tryptamin als Substrat der MAO.

Auch SKILLEN et al. (1962) untersuchten geschlechtsabhängige Veränderungen des Enzyms unter exogenem Schilddrüsenhormoneinfluß. Nach 3wöchiger Gabe von Schilddrüsenextrakt stieg bei weiblichen Ratten die Enzymaktivität auf die Werte der unbehandelten männlichen Tiere an. Bei männlichen Ratten konnte durch die Hormongaben kein Effekt erzielt werden. Bei hypothyreoten Ratten zeigten nur die männlichen ein signifikantes Absinken der

MAO-Aktivität, und zwar bis auf Werte, die bei den unbehandelten weiblichen Tieren gefunden worden waren. Das Gewicht der Tiere lag zu Beginn der Versuche zwischen 125 und 175 Gramm; Serotonin diente als Substrat für die MAO-Aktivitätsmessung. Nach SKILLEN et al. (1962) hat man sich das Ergebnis dadurch zu erklären, daß die Schilddrüse die Aktivität der MAO innerhalb der Grenzen reguliert, die durch die Werte von männlichen (obere Grenze) und weiblichen Tieren (untere Grenze) normaler Schilddrüsenfunktion vorgegeben sind. Altersabhängige MAO-Aktivitätssteigerungen, die im Herzen unbehandelter Ratten nicht gering (NOVICK 1961) und zudem bei weiblichen Tieren stärker als bei männlichen (HO-VAN-HAP et al. 1967) sind, wurden in dieser Hypothese nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse von TONG und D'IOIO (1976), HO-VAN-HAP et al. (1967) und LYLES und CALLINGHAM (1974) stimmen mit genannter Annahme nicht überein. LYLES und CALLINGHAM (1974) fanden eine Aktivitätssteigerung der MAO im Herzen nach 16 täglichen Injektionen von je 0,6 mg T4 pro kg Körpergewicht an männlichen Ratten, die zu Beginn der Versuche 50-70 Gramm wogen. Bei der Enzymbestimmung betrug die Steigerungsrate mit dem Substrat Tyramin etwa 50 %, mit Benzylamin nur 19 %. Es wird deshalb die Möglichkeit erörtert, daß die "MAO" des Herzens in zwei verschiedenen Formen existieren könnte (Isoenzyme), die durch die Hormonbehandlung unterschiedlich stark aktiviert

wurden. TONG und D'IORO (1976) zogen dies aufgrund ihrer Versuchsergebnisse ebenfalls in Erwägung. Sie stellten neben der schon erwähnten MAO-Aktivitätssteigerung unter Verwendung von Serotonin als Substrat eine Senkung der Enzymaktivität mit Benzylamin fest.

Unsere Untersuchungen ergaben bei der Bestimmung der MAO-Aktivität im Herzen der männlichen Ratten eine Steigerung um 55 % nach 10tägiger T4-Injektion und einen Anstieg um 192 % nach gleich langer T3-Injektion. Vermutlich sind die hohen Hormondosen und eine besondere Affinität der Rezeptoren des Herzgewebes für T3 für diese starke Beeinflussung der MAO etwa 300 Gramm schwerer Ratten verantwortlich. Es muß schließlich bedacht werden, daß sich diese Steigerung auf den Vergleich mit den Lösungsmitteltieren, deren MAO-Aktivität gegenüber Normaltieren gesunken ist, bezieht. Somit ist die Steigerung nicht 192 % des Wertes unbehandelter Tiere.

Mögliche Ursachen für die MAO-Aktivitätssteigerungen im Herzen schilddrüsenhormonbehandelter Ratten könnten sein: Einfluß der Schilddrüsenhormone auf die Synthese der MAO, auf einen Anteil des Enzyms (Cofaktor) oder auf die Mitochondrien der Herzmuskelfasern (LYLES und CALLINGHAM 1974).

Durch die hier zu besprechenden Experimente konnten nur wenig Hinweise zur Frage der Schilddrüsenhormonwirkung

auf die MAO des Gehirns gefunden werden, da trotz der äußerst hohen Dosen von T3 und T4, die verwendet wurden, die Ergebnisse nicht eindeutig und die Veränderungen nur sehr gering sind.

Im Rattengehirn bewirkten die chronischen T4-Gaben keine, die T3-Injektionen eine nicht eindeutige Erhöhung der MAO-Aktivität. Die Standardabweichungen zwischen T3-Tieren und Kontrolltieren, die Lösungsmittelgemisch erhielten, überschneiden sich in einem kleinen Bereich. Bei Analyse der Einzelwerte vergrößert sich die Wahrscheinlichkeit der MAO-Aktivitätserhöhung unter T3-Injektion. T4-Injektionen hatten sicher nicht diesen Effekt, obwohl T4 ebenso wie T3 die Bluthirnschranke passieren kann (LAJTHA 1971). Die hierzu in der Literatur gefundenen Befunde weichen vielfach von genannten ab. Zwar fanden TRZECIAK et al. (1974) eine Erhöhung der MAO-Aktivität im Gehirn männlicher Ratten (150-200 Gramm), jedoch war dies durch sechswöchige Injektion der Tiere mit T4 erzielt worden. Die Enzymmessung erfolgte mit der manometrischen Methode.

ZILE stellte 1960 nach zehntägiger Applikation von T3 bzw. T4 keine Beeinflussung der MAO im Rattenhirn fest, SKILLEN et al. (1961) fanden nach dreiwöchiger Fütterung 150 Gramm schwerer Ratten beiderlei Geschlechts mit getrocknetem Schilddrüsenextrakt keine Aktivitätsveränderung des Enzyms. HO-VAN-HAP et al. (1967) fanden bei

männlichen und weiblichen Ratten verschiedenen Alters nach zehntägigen Injektionen von T4 keine Änderung der Enzymaktivität. In den Versuchen von TONG und D'IOIO blieben ebenfalls in diesem Organ die Enzymaktivitäten bei jungen und erwachsenen Tieren beiden Geschlechts unbeeinflusst. LISCH und AIGNER (1968) registrierten im Hirnstamm und Kleinhirn von männlichen Meerschweinchen, denen 12 Tage lang T4 gegeben wurde, eine Abnahme der MAO um 28 % ihrer Ausgangsaktivität (manometrische Bestimmung). Es gilt zu beachten, daß die MAO-Aktivitäten verschiedener Gehirngebiete unterschiedlich sind (WEISSBACH und UDENFRIED 1960). Die Erfassung der MAO-Aktivität im gesamten Gehirn ist deshalb auch nicht geeignet, starke Änderungen, die nur in umschriebenen Hirngebieten auftreten, zu erfassen. In unseren Untersuchungen, bei welchen die MAO in Ganzhirnhomogenat bestimmt wurde, ging es jedoch um die orientierende Erfassung einer Veränderung des Enzyms im Gehirn. Aufgrund unseres Ergebnisses läßt sich vermuten, daß bei weiterführenden Untersuchungen verschiedener Hirnareale MAO-Aktivitätsänderungen zu erwarten sein könnten. Aus genannten Gründen ist aber die Vergleichbarkeit unseres Befundes mit dem von LISCH und AIGNER (1968) erschwert.

Für die hier vorgelegten Untersuchungen war die Beeinflussung der MAO-Aktivität im Gehirn des erwachsenen Tieres von besonderem Interesse, da zentralnervöse Effekte

der Hyperthyreose und Thyreotoxikose bei Erwachsenen bekannt sind. Diese werden vielfach als Folge des Einflusses der Schilddrüsenhormone auf biogene Amine des Gehirns (Neurotransmitter) diskutiert (ENGSTRÖM et al. 1974, KLAWANS et al. 1972, KLAWANS et al. 1973).

Die an unseren Ratten beobachteten Verhaltensänderungen zeigen auch gewisse Übereinstimmung mit psychiatrisch-neurologischen Auffälligkeiten hyperthyreoter Patienten: Die 10tägig mit T3 bzw. T4 behandelten Tiere schienen aufgeregter, reizempfindlicher und widerspenstiger als Kontrolltiere zu sein. Allerdings ließe sich die bei T3-Tieren nicht sicher auszuschließende MAO-Aktivitätserhöhung schwer in direkten Zusammenhang mit der Änderung ihres Verhalten bringen. Bei den T4-Tieren, die das gleiche Verhalten zeigten, fand sich nämlich keine nachweisbare MAO-Aktivitätsänderung. Zum anderen gehen nach SEILER et al. (1971) antriebs- und aktivitätssteigernde Effekte mit MAO-Hemmung einher.

Allerdings bestehen viele Angriffspunkte für Beeinflussungen aminerger Mechanismen an den Synapsen des Gehirns: Wirkungen der Schilddrüsenhormone sind demnach auf die Aufnahme der Vorstufen der biogenen Amine in die Zellen (energieabhängiger Prozeß), ihre Synthese, Speicherung und Freisetzung bis zum Kontakt mit den Rezeptoren zu erwägen. So nehmen KLAWANS et al. (1972) bei erhöhtem Schilddrüsenhormonspiegel eine Erhöhung der Empfindlich-

keit der Dopaminrezeptoren und eine Verminderung des Dopaminumsatzes im Gehirn an. ENGSTRÖM et al. (1974) fanden eine erhöhte Sensibilität der Rezeptoren für Dopamin und Noradrenalin im Gehirn nach T4-Gaben bei erhöhtem Umsatz der genannten Amine. KLAWANS et al. (1972) sowie ENGSTRÖM et al. (1974) versuchen anhand ihrer Beobachtungen das Vorkommen choreatischer Bewegungsstörungen in einigen Fällen von Hyperthyreose bzw. Thyreotoxikose zu erklären. Nach diesen Autoren scheinen aber für das Auftreten der Chorea bei Hyperthyreose außer den genannten Veränderungen noch zusätzliche - ungeklärte - Mechanismen in Kraft treten zu müssen. Vielleicht ist darin eine Erklärung für das sehr seltene Erscheinen choreatischer Symptome bei Hyperthyreose zu sehen. Die von uns beobachteten Ratten ließen bei ihren Verhaltensänderungen keine choreiformen Bewegungen erkennen.

Obwohl bei den oben genannten Theorien über Beeinflussungen der Transmittervorgänge im Gehirn durch Schilddrüsenhormongaben die MAO nicht ursächlich beteiligt zu sein braucht, sind reaktive Veränderungen der Enzymaktivität nicht ausgeschlossen. So weist die Erhöhung des Homovanillinsäuregehaltes im Gehirn der mit T4 behandelten Tiere bei ENGSTRÖM et al. (1974) womöglich auf eine Steigerung der MAO-Aktivität hin. Die Autoren berichten aber nicht über entsprechende Untersuchungen.

Trotz der genannten Hinweise, die für einen Einfluß der Schilddrüsenhormone auf Neurotransmitter sprechen, sind die zentralnervösen Effekte dieser Hormone immerhin auch als Folge von z. B. Elektrolytveränderungen, Beeinflussungen des Sauerstoffverbrauches, des Glykogengehaltes, des ATP-Gehaltes im Gehirn zu diskutieren (HOCH 1962).

Insgesamt bestätigen die vorgelegten Ergebnisse einen nicht geringen Einfluß mehrtägiger Schilddrüsenhormonbehandlung auf die MAO-Aktivitäten verschiedener Organe von Ratten. Die in diesem Zusammenhang gefundenen T3-Effekte, die sich von den mit T4 erzielten Wirkungen auf die MAO-Aktivität unterscheiden, sind hervorzuheben, zumal hierzu nur wenig Untersuchungsergebnisse aus der Literatur bekannt sind. Die mögliche Abhängigkeit der Ergebnisse von Alter und Geschlecht der Tiere, Dosierung der Hormone sowie Verwendung verschiedener Substrate für die Enzymbestimmung bedarf weiterer Untersuchungen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit wurden die Auswirkungen kurzzeitiger und mehrtägiger Behandlung von Ratten mit extrem hohen Dosen von Schilddrüsenhormonen auf die Aktivität der Monoaminoxidase (MAO, E.C. 1.4.3.4.) in 7 verschiedenen Organen (Gehirn, Lunge, Herz, Leber, Niere, Milz und Hoden) untersucht.

Als Versuchstiere dienten Ratten des Stammes Wistar AF/Han mit einem Körpergewicht von etwa 280 Gramm. Die Bestimmung der MAO-Aktivität erfolgte nach der empfindlichen Methode von POPOV et al. (1971) unter Verwendung des Substrates Tyramin. Die Schilddrüsenhormone L-Thyroxin (T4) und L-3,5,3'-Trijodthyronin (T3) wurden den Tieren jeweils in 1 ml eines Lösungsmittelgemisches aus gleichen Anteilen von Propylenglykol und Aqua dest. (pH 7,5-7,8) intraperitoneal injiziert.

Bei der Beobachtung zeigten die über 10 Tage mit T3 bzw. T4 behandelten Ratten im Gegensatz zu 10 Tage lang mit Lösungsmittelgemisch behandelten Kontrolltieren stärkere Reaktionen auf akustische Reize und Beklopfen ihrer Käfige und vermehrte Abwehr beim Injektionsvorgang. Diese Tiere blieben in der Gewichtsentwicklung gegenüber den Kontrolltieren zurück.

Die Injektionen des Lösungsmittelgemisches führten bei den Kontrolltieren der Kurzzeit-Versuche zu MAO-Aktivitätssenkungen in Leber und Niere, bei denen der Langzeit-Versuche zu Erniedrigung der Enzymaktivitäten von Herz und Niere.

Im Kurzzeit-Versuch hatte eine Injektion von 0,6 mg T3 bzw. 3,0 mg T4 nach einer Stunde keinen Einfluß auf die MAO-

Aktivität der untersuchten Organe.

Im Langzeit-Versuch waren 25 Stunden nach 10 täglichen Injektionen von je 0,6 mg T3 die Enzymaktivitäten im Herz um 192 % und in der Niere um 33 % erhöht. Die Erhöhung der Enzymaktivität im Gehirn der Versuchstiere um 36 % ist nicht sicher. Nach der gleichen Behandlung der Ratten mit je 3,0 mg T4 war die MAO-Aktivität im Herz um 55 % erhöht, in der Leber um 27 % erniedrigt. In den übrigen Organen entsprachen die Enzymaktivitäten nahezu den Werten der mit Lösungsmittelgemisch behandelten Kontrolltiere.

Vorversuche in vitro ergaben keinen Einfluß von T3 bzw. T4 in zwei verschiedenen Endkonzentrationen auf die MAO-Aktivität von Schweinehirnhomogenat.

Die Methode zur Bestimmung der MAO-Aktivität wurde im hiesigen Labor geprüft und vielfach angewendet.

Die Ergebnisse der in-vitro-Versuche und der Kurzzeit-Versuche an Ratten lassen direkte Einflüsse von T3 oder T4 auf die MAO-Aktivität der untersuchten Organe unwahrscheinlich erscheinen. Die zum Teil unterschiedlichen Wirkungen, die T3 und T4 bei den Langzeit-Versuchen auf die Enzymaktivität ausübten, werden diskutiert.

MAO-Bestimmungen in verschiedenen Gehirnarealen könnten für dieses Organ womöglich zusätzliche Befunde erbringen. Eine mögliche Abhängigkeit der vorgelegten Ergebnisse von Geschlecht und Gewicht der Tiere sowie der Verwendung verschiedener Substrate für die MAO-Aktivitätsbestimmung bedarf weiterer Untersuchungen.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

AKINDELE, M. O., J. I. EVANS, I. OSWALD:

Monoamine oxidase Inhibitors, Sleep and Mood.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 29, 47-56 (1970)

D'IORO, A., J. LEDUC:

The Influence of Thyroxine on the O-Methylation of Catechols.

Arch. Biochem. Biophys. 87, 224-227 (1960)

ENGSTRÖM, G., T. H. SVENSSON, B. WALDECK:

Thyroxine and Brain Catecholamines: Increased Transmitter Synthesis and Increased Receptor Sensitivity.

Brain Res. 77, 471-483 (1974)

FIDLER, S. M., R. A. O'ROURKE, H.W. BUCHSBAUM:

Choreoathetosis as a Manifestation of Thyrotoxicosis.

Neurology (Minneap.) 21, 55-57 (1971)

FORD, D. H.:

Central Nervous System-Thyroid Interrelationship.

Brain Res. 7, 329-349 (1968)

FREICKMANN, H. J.:

Über die MAO-Aktivität in verschiedenen Hirnregionen von Patienten mit Herzinsuffizienz.

Dissertation, Marburg 1974

HARRISON, T. S.:

Adrenal Medullary and Thyroid Relationship.

Phys. Rev. 44, 161-185 (1964)

HOCH, F. L.:

Biochemical Actions of Thyroid Hormones.

Phys. Rev. 42, 605-670 (1962)

HOLTZ, P., K. STOCK, E. WESTERMANN:

Über den Einfluß des Thyroxins und des Hungerns auf die Aktivität der Monoaminoxidase und Dopadecarboxylase der Leber.

Arch. exper. Path. und Pharmacol. 228, 322-330 (1956)

HO-VAN-HAP, A., L. M. BABINEAU, L. BERLINGUET:

Hormonal Action on Monoamine Oxidase Activity in Rats.

Can. J. Biochem. 45, 355-362 (1967)

KLAWANS, H. L. Jr., D. M. SHENKER, W. J. WEINER:

Observations on the dopaminergic Nature of hyperthyroid Chorea.

J. Neural Transm. 33, 73-81 (1972)

KLAWANS, H. L. Jr., Ch. GOETZ, W. J. WEINER:

Dopamine Receptor Site Sensitivity in Hyperthyroid Guinea Pigs: A Possible Model of Hyperthyroid Chorea.

J. Neural Transm. 34, 187-193 (1973)

KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974

LAJTHA, A.:

Handbook of Neurochemistry, Vol. IV
Plenum Press, New York - London 1971

LEMay, A., L. BERLINGUET:

Influence de la castration et des hormones sexuelles
sur l'activité de la Monoamine oxidase chez le rat.
Rev. Can. Biol. 26, 295-303 (1967)

LISCH, H.-J., A. AIGNER:

Über die Wirkung von L-Thyroxin auf die Aktivität der
Monoaminoxidase (MAO) im Gehirn von Meerschweinchen.
Klin. Wschr. 46, 208-209 (1968)

LYLES, G. A., B. A. CALLINGHAM:

The Effect of Thyroid Hormones on MAO in the Rat Heart.
J. Pharm. Pharmacol. 26, 921-930 (1974)

NOVICK, W. J. Jr.:

The Effect of Age and Thyroid Hormones on the Monoamine.
Oxidase of Rat Heart.
Endocrinology 69, 55-59 (1961)

OEPEN, H., G. SCHNEIDER:

In Veröffentlichung

POPOV, N., V. RÖSLER, C. THIELMANN, H. MATTHIES:

Eine empfindliche Methode zur Bestimmung der Mono-
aminoxidase-Aktivität im Gewebe durch Aldehydsemi-
carbazon-Messung.
Acta biol. med. germ. 26, 239-245 (1971)

PRANGE, A. J., J. E. WHITE, M. A. LIPTON, A. M. KINKEAD:

Influence of Age on Monoamine Oxidase and Catechol-
O-Methyl-Transferase in Rat Tissues.
Life Sci. 6, 581-587 (1967)

SCHABER, C. D.:

Über die Altersabhängigkeit der Monoaminoxidase-Aktivität in einigen Organen der Ratte.

Dissertation, Marburg 1974

SCHETTLER, G.: (Hsg.)

Innere Medizin, Bd. II, S. 419-427

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972

SCHNEIDER, G.:

Persönliche Mitteilungen, 1975

SCHRÖDER, F.:

Monoaminoxidase-Aktivitätsbestimmungen in Rattenhirnhomogenaten und in Mitochondrien-Fraktionen von Ratten- und Schweinehirnen sowie Untersuchungen über die Wirkungen von Steroidhormonen auf die Enzymaktivität.

Disseration, Marburg 1973

SEILER, N., L. DEMISCH, H. SCHNEIDER:

Biochemie und Funktion von biogenen Aminen im Zentralnervensystem.

Angew. Chemie 83, 53-69 (1971)

SELENKOW, H. A., S. P. ASPER, Jr.:

Biological Activity of Compounds Structurally Related to Thyroxine.

Physiol. Rev. 35, 426-474 (1955)

SIEGENTHALER, W.: (Hsg.)

Klinische Pathophysiologie.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973

SKILLEN, R. G., C. H. THIENES, L. STRAIN:

Brain 5-Hydroxytryptamine, 5-Hydroxytryptophan
Decarboxylase and MAO of Normal, Thyroid-Fed and
Propylthiouracil-Fed Male and Female Rats.
Endocrinology 69, 1099-1102 (1961)

SKILLEN, R. G., C. H. THIENES, L. STRAIN:

5-Hydroxytryptamine, 5-Hydroxytryptophan Decarboxylase
and MAO in Hearts of Normal, Thyroid-Fed and Propyl-
thiouracil-Fed Male and Female Rats.
Endocrinology 70, 743-746 (1962)

SOKOLOFF, L., S. KAUFMAN:

Thyroxine Stimulation on Amino Acid Incorporation
into Protein.
J. biol. Chem. 236, 795-803 (1961)

SPINKS, A.:

Thyroid Hormone and Amine Oxidase in Blood Vessels.
J. Physiol. (Lond.) 117, 35-36 (1952)

SPINKS, A., J. H. BURN:

Thyroid Activity and Amine Oxidase in the Liver.
Brit. J. Pharmacol. 7, 93-98 (1952)

STRAEHLER-POHL, J.:

Der Einfluß von Sexual- und Steroidhormonen auf die
Monoaminoxidase-Aktivität in Hundeorganen.
Dissertation, Marburg 1974

TAPLEY, D. F., F. F. DAVIDOFF, W. B. HATFIELD, J. E. ROSS:

Physiological Disposition of D- and L-Thyroxine in
the Rat.
Am. J. Phys. 197, 1021-1027 (1959)

TONG, J. H., A. D'IORO:

Differential Effects of L-Thyroxine on Cardiac and Hepatic Monoamine Oxidase Activity Toward Benzylamine and Serotonin.

Endocrinology 98, 761-766 (1976)

TRENDELENBURG, U.:

Thyroid and Hyperglycaemia produced by Adrenaline and Noradrenaline.

Brit. J. Pharmacol. 8, 454-460 (1953)

TRZECIAK, H. I., H. LENARTOWICZ, Z. S. HERMAN:

The Effect of the Chronic L-Adrenaline, D,L-Metanephrine and L-Thyroxine Administration on the MAO-Activity in Rat's Brain.

Pol. J. Pharmacol. Pharm. 26, 587-590 (1974)

WEISSBACH, H., T. E. SMITH, J. W. DALY, B. WITKOP,
S. UDENFRIED:

A rapid Spectrophotometric Essay of Monoamine Oxidase based on the Rate of Disappearance of Kynuramine.

J. Biol. Chem. 235, 1160-1163 (1960)

WOLFF, E. C., J. WOLFF:

The Thyroid Gland. Vol. I (pp 237-281)

Butterworths, London (1964), Eds.: Pitt-Rivers and Trotter

WURTMAN, R. J., I. J. KOPIN, J. AXELROD:

Thyroid Function and the Cardiac Disposition of Catecholamines.

Endocrinology 73, 63-74 (1963)

ZILE, M. H.:

Effect of Thyroxine and Related Compounds on
Monoamine Oxidase Activity.

Endocrinology 66, 311-312 (1960)

ZILE, M. H., H. A. LARDY:

Monoamine Oxidase Activity in the Liver of Thyroid
Fed Rats.

Arch. Biochem. Biophys. 82, 411-421 (1959)

ZIMON, R. P., E. V. FLOCK, G. M. TYCE, S. G. SHEPS,
C. A. OWEN, Jr.:

Effect of Thyroid Hormones on Metabolism of D,L-
Norepinephrine by Isolated Rat Liver.

Endocrinology 80, 808-814 (1967)

LEBENS LAUF

Am 11. 4. 1952 wurde ich, Rupert Friedrich Anton Altersberger, als zweites Kind des Kaufmanns Anton Altersberger und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Westermeier, in Traunstein geboren.

Im September 1958 wurde ich in die Volksschule Traunstein eingeschult. Ich wechselte nach dem 6. Schuljahr in die Staatliche Mittelschule Trostberg über. Nach bestandener Mittlerer Reife trat ich im September 1968 in die 11. Klasse des Chiemgau-Gymnasiums Traunstein ein, wo ich im Sommer 1971 die Reifeprüfung im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Philipps-Universität Marburg das Medizinstudium. Ich bestand nach dem Sommersemester 1972 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem Sommersemester 1973 die Ärztliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1974/75 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung nach der Approbationsordnung für Ärzte.

Mit Beginn des Wintersemesters 1976/77 setzte ich das Studium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg fort. Hier bestand ich im Frühjahr 1977 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und nach dem Praktischen Jahr im Frühjahr 1978 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Die Approbationsurkunde erhielt ich am 30. 5. 1978 vom Bayerischen Staatsministerium des Innern.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg: Amon, Barthelmai, Bauer, Beer, Berndt, Blencke, Bloch, Bode, Börngen, Braasch, Brandes, Buchholz, Büsing, Castenholz, Daume, Dauner, Dennhardt, Deppe, Dieterich, Dimroth, Dittrich, Dürr, Dombrowski, Doss, Drews, Ehrhardt, Eißner, Engelhardt, Eschenbach, Exner, Frank, Fricke, Friederich, Fruhstorfer, Gallwitz, Ganz, Geißler, Gerdes, Geus, Golenhofen, Graul, Grundner, Haberich, Habermehl, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Havemann, Heene, Heitmann, Hensel, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Ihm, Jakob, Joseph, Kaffarnik, Kaiser, Kalbfleisch, Kamm, Karl, Karlson, Keil, Klaus, Klein, Kleine, Kleinsasser, Knauff, Knoll, Koch, Koecke, Köpf, Kohlhage, Konietzny, Koop, Koransky, v. Kraft, Kuni, Lange, Latta, Lehmann, Lorenz, Ludwig, Lütcke, Mannheim, Maroske, Martini, Massarat, Meyer-Bertenrath, Müller, Neurath, Niemeyer, Niessing, Nitschke, Oepen I., Oepen H., Perst, Petry, Poetschke, Pohlen, Popp, Portig, Pots, Radsack, Ranft, Regenfuß, Richter, Riegels, Rieke, Rohde, Rohdeck, Rohen, Rupec, Salfeld, Sauerwein, Schaarschmidt, Schachtschabel, Schaumlöffel, Schiff, Schmidt M., Schulte-Hermann, Schmitz-Moormann, Schneider J., Schönbohm, Scholz, Seifart, Siegert, Siegrist, Slenczka, Sodomann, Solcher, Spalke, Straub, Sturm, Stutte, Thoenes, Tieber, Turss, Utermann, Vohland, Walcher, Weber D., Welge-Lüssen, Wehrmeyer, Wendt, Wesemann, Wiegandt, Willenbockel, Vogel

in Würzburg: Altmann, Berndt, Brachtel, Brandau, Braun, Brodersen,
Brunswig, Bushe, Cunitz, Dommasch, Engelhardt, Eyrich, Fleischer,
Friedrich, Gattenlöhner, Gay, Glötzner, Grüninger, Gruß, Heidbreder,
Heidland, Hennemann, Hertel, Hockerts, Hümmer, Junge, Kasper,
Kern, Klaue, Klein, Kremling, Kühn, Künzel, Lanz, Lehmann,
Liehr, Lurati, Maiwald, Mertens, Mestwerdt, Müller H-A.,
Nadjmi, Przuntek, Richter, Ricker, Rietbrock, Romen, Samland,
Schimrigk, Schneider K.W., Schott, Sefrin, Sperling, Thiel,
Viehweger, Viereck, Weigand, Weis, Wernze, Wiebecke, Wulf,
Zilly.

